

Lane Medical Library

Leyden Dey

LIBRARY

JAN 22 1931

DE
OORZAAK EN DE BETEKENIS
VAN HET VERLAAGDE UREUM-
GEHALTE VAN HET BLOED
TIJDENS DE GRAVIDITEIT

H. VAN DER HOEVEN

[1930]



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154023_0044

DE OORZAAK EN DE BETEKENIS VAN HET
VERLAAGDE UREUMGEHALTE VAN HET BLOED
TIJDENS DE GRAVIDITEIT

DE OORZAAK EN DE BETEKENIS VAN HET VERLAAGDE UREUM- GEHALTE VAN HET BLOED TIJDENS DE GRAVIDITEIT

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN
GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN
DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE LEIDEN, OP GEZAG
VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS, Dr. N. VAN
WIJK, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER
LETTEREN EN WIJSBEGEERTE, VOOR DE FA-
CULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN
OP VRIJDAG 11 JULI 1930, DES NAMIDDAGS
TE 4 URE,

DOOR

HENRI VAN DER HOEVEN

GEBOREN TE AMSTERDAM



STELLINGEN

I

Het ureumgehalte van het bloed is tijdens een normale graviditeit sterk verlaagd.

II

Schildkliertabletten per os gegeven kunnen het ureumgehalte van het bloed verlagen.

III

Hyperthyreoïdie kan een verlaging van het ureumgehalte van het bloed geven.

IV

Adrenaline per os gegeven wordt in het lichaam opgenomen, zonder dat zijn werking hierdoor verloren gaat.

V

Door het schildkliersecreet wordt de nier dusdanig geprikkeld, dat het ureum verder wordt uitgescheiden.

VI

De diagnostische waarde van de intracutane tuberculine-reactie volgens MANTOUX worde in de oogheelkunde niet overschat.

VII

Bij een sarkoom van één der beenderen der extremiteiten, hetzij men met een myelogeen of met een periostaal sarkoom te maken heeft, verdient het aanbeveling altijd eerst de behandeling met röntgenbestraling te beginnen en de amputatie uit te stellen, wanneer na de eerste bestraling de plaatselijke verschijnselen belangrijk teruggegaan zijn.

VIII

Men vermijde het gebruik der uitdrukking „perifocale” ontsteking in plaats van collaterale ontsteking.

IX

De pars medialis van den nucleus olivarius superior moet opgevat worden als reflexkern in de baan van de „Kopfdrehungsreflex”.

Het voltooien van dit proefschrift biedt mij een welkome gelegenheid U, Hooggeleerden, Lectoren en Privaatdocenten der Medische en Philosophische faculteiten te danken voor het van U genoten onderwijs.

Daarbij denk ik in de eerste plaats aan U, Hooggeleerden VAN DER HOEVEN, Hooggeachten promotor. Reeds vele jaren heb ik het voorrecht gehad, assistent in uw kliniek te zijn; deze jaren zijn gelukkig nog niet voorbij, daar anders hiermee een zeer aangenaam en nuttig tijdperk van mijn leven afgesloten zou zijn.

Steeds hebt U mij met groote welwillendheid ter zijde gestaan. Mochten mijne onderzoekingen mij tot nieuwe opvattingen voeren, dan kon ik altijd op uw volle belangstelling rekenen; nooit heb ik van U afbrekende critiek vernomen, integendeel U hebt mij steeds in oogenblikken van ontmoediging vermogen te steunen.

Ook U, Hooggeleerden KUENEN, ben ik grooten dank verschuldigd voor de zeer welwillende wijze, waarop U mij met het tot stand komen van dit proefschrift hebt terzijde gestaan. Uw helder en zakelijk oordeel over de uitkomsten van mijn onderzoekingen, heeft niet weinig bijgedragen tot het tot stand komen van dit werk.

Voorts dank ik allen, die mij bij de bewerking van dit proefschrift medewerking verleenden, in het bijzonder U, collega DE JONG en BRUINS SLOT voor uw helder oordeel over mijn resultaten, en U, collega TOUW, voor uw hulp bij het experimenteele gedeelte van dit werk.

AAN MIJNE OUDERS
AAN MIJNE VROUW

INHOUD

	Blz.
INLEIDING	I
HOOFDSTUK I	
BEPALING VAN HET UREUMGEHALTE VAN HET BLOED . . .	3
HOOFDSTUK II	
HET UREUMGEHALTE VAN HET BLOED TIJDENS DE GRAVI- DITEIT	9
HOOFDSTUK III	
HET BRAKEN DER ZWANGEREN	27
HOOFDSTUK IV	
ZWANGERSCHAPSINTOXICATIE	43
HOOFDSTUK V	
ABORTUS EN PARTUS PRAEMATURUS	61
SAMENVATTING.	69

INLEIDING

Eenigen tijd geleden heb ik getracht uit te maken, in hoeverre de foetale nieren reeds als excretie-orgaan functioneeren. Verschillende onderzoekers hebben zich met ditzelfde vraagstuk bezig gehouden en hebben daarbij hun aandacht geconcentreerd op de eerste porties urine, die pas geboren kinderen uitwateren. Op deze wijze bleek het echter niet mogelijk met eenige zekerheid uit te maken, of de nieren vroeger reeds gewerkt hadden.

Ik heb daarom dit onderzoek van een anderen kant aangevat ¹⁾.

Direct na de geboorte van het kind liet ik eenige kubieke centimeters bloed uit de arteria en eenige uit de vena umbilicalis afzonderlijk opvangen, terwijl tevens door een venapunctie een weinig bloed van de moeder afgenomen werd. Deze drie porties bloed werden dan op het ureumgehalte onderzocht, om op deze wijze uit te maken, of de placenta in staat is, het ureum van het kind naar de moeder uit te scheiden. Waarom ik hiervoor ook het bloed van de moeder noodig had, zal ik later, bij de nadere publicatie van dit onderzoek, aangeven. Bij deze proeven bleek, dat het bloed in de vena umbilicalis per liter ongeveer 20 m.gr. minder ureum bevatte dan dat van de arteria umbilicalis; en tevens, dat het ureumgehalte van het moederlijke bloed enkele milligrammen lager was dan dat van de vena umbilicalis. Maar verder is mij bij deze proeven opgevallen, dat het moederlijke bloed steeds een betrekkelijk kleine hoeveelheid ureum bevatte. Terwijl als normale hoeveelheid wordt aangenomen 200—400 m.gr. p. L., vond ik nu meestal waarden tusschen de 200 en 250 m.gr. p. L., soms meer, doch ook soms minder, en dan dus minder dan 200 m.gr. ureum per Liter bloed.

Ik vond aldus bij 5 van de 20 gevallen waarden, die lagen onder de ondergrens van wat men normaal mag achten. Dit resultaat was zeer merkwaardig, daar men, aangezien tijdens den partus

1) Nog niet gepubliceerd onderzoek.

de nieren van de moeder slechts weinig functioneeren, in het bloed nu juist betrekkelijk hooge ureumwaarden zou verwacht hebben. Vindt men bij den partus, d.i. bij nu extra slecht functioneerende nieren, een laag ureumgehalte, dan ligt het voor de hand te vermoeden, dat er zich in de zwangerschap, toen de nieren beter werkten, een nog geringere hoeveelheid ureum in het bloed zal bevonden hebben, hetgeen dan tevens de verklaring in zich zou sluiten voor de vele malen aangetoonde en tot nu toe niet verklaarde merkwaardigheid, dat het bloed tijdens een zwangerschaps-intoxicatie meestal normale, en niet, zooals men verwachtte, te groote hoeveelheden ureum bevat.

Met deze mogelijkheid voor oogen, ben ik het bloed van gravidæ in verschillende maanden der zwangerschap gaan onderzoeken. Daarbij is mij toen inderdaad gebleken, *dat een gezonde zwangere als regel werkelijk veel minder ureum in haar bloed heeft dan een niet-gravida.*

Van dit verschijnsel wil ik in de volgende bladzijden trachten een verklaring te geven, waarbij ik dan tevens wil aangeven, welke organen mijns inziens hierbij een rol spelen. Door deze onderzoekingen opende zich tevens de mogelijkheid, voor de oorzaak van verschillende ziekten van de zwangerschap een andere verklaring te geven, dan degenen, die men tot nu toe aangenomen heeft, en als gevolg daarvan werd het ook mogelijk, patiënten met verschillende afwijkingen op gemakkelijker en beter tot het doel voerende wijze te behandelen, dan tot nog toe geschied was.

HOOFDSTUK I

BEPALING VAN HET UREUMGEHALTE VAN HET BLOED

De ureumbepalingen van het bloed zijn allen volgens de methode van VAN SLIJKE en CULLEN verricht. Deze methode berust op het volgende:

In de zaden van de soyaboonen (*soya hispida* Mönch) bevindt zich een ferment, urease, dat in staat is, uit het ureum den ammoniak vrij te maken. Deze vrijgemaakte ammoniak wordt gezogen door een bepaalde hoeveelheid $\frac{1}{100}$ N. zwavelzuur, waarna, door met $\frac{1}{100}$ N. natronloog terug te titreeren, gemakkelijk is te bepalen, hoeveel van het zwavelzuur door den ammoniak is geneutraliseerd.

Bereiding van de urease-oplossing: Men maakt 25 gr. soyaboonen geheel fijn en schudt daarna (omdat het ferment zich met water laat uittrekken) deze 25 gr. versch gemalen boonen met 125 c.c. gedestilleerd water. Vervolgens wordt dit mengsel gedurende 15 minuten bij 35° — 37° C. in een waterbad geplaatst. De vloeistof kan nu gefiltreerd worden, waarna de verkregen oplossing door toevoeging van een gelijke hoeveelheid glycerine wordt geconserveerd.

De op deze wijze verkregen urease-oplossing is langen tijd te bewaren; toch is het aan te bevelen haar in de ijskast te plaatsen.

Alvorens een op deze wijze gemaakte urease-oplossing te vertrouwen, doet men goed, haar op haar werkzaamheid te onderzoeken.

Voor ons doel is dit het eenvoudigst te verrichten door een ureum-oplossing te maken, die meer ureum per liter bevat dan door de proeven aangetoond moet worden. Daar wij alleen bloed onderzoeken, zal een oplossing, die 5 gr. ureum per 1000 c.c. bevat, voldoende zijn.

Met deze oplossing verricht men dan de hieronder te vermeld-

den proef en onderzoekt, of met deze urase-oplossing de 5 gr. ureum volledig aangetoond worden.

De proef zelf verloopt op de volgende wijze: Men neemt 2 glazen cylinders, die ± 20 c.M. lang zijn, en een middellijn van $\pm 2\frac{1}{2}$ c.M. hebben. Deze cylinders worden ieder afgesloten met een groote, goed sluitende rubber stop, welke dubbel doorboord is. Door deze openingen worden rechthoekig omgebogen glazen buizen gestoken. De inleidbuizen zijn zoo lang, dat zij den bodem van den cylinder bereiken, en zijn van onderen bolvormig toegesmolten; dit bolvormige stuk vertoont talrijke ronde gaatjes.

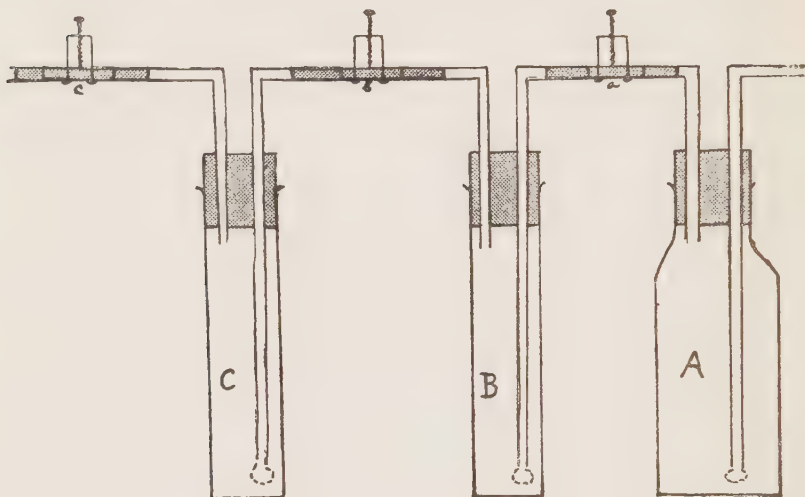


Fig. 1.

De andere glazen buis behoeft slechts tot even onder de rubber stop te reiken.

Behalve deze 2 cylinders is er nog een derde noodig, die als waschflesch dienst moet doen.

De teekening illustreert de opstelling. De lucht wordt van cylinder A naar cylinder B en C gezogen. Daar er in de lucht ammoniak is, moet deze eerst tegengehouden worden, wil men niet straks een te hooge uitkomst krijgen. Wanneer men nu cylinder A vult met een flinke hoeveelheid zwavelzuur 10 %, dan zal de ammoniak, die zich in de lucht bevond, hier worden tegengehouden. Indien de hoogte van den cylinder wat te klein genomen is of er meer zwavelzuur in gedaan is, bestaat er kans voor overspatten van het zwavelzuur in cylinder B. In dat geval

is het noodig, de inleidbuis te voorzien van een spatkolfje. *Er moet namelijk ten strengste tegen gewaakt worden, dat geen druppel zwavelzuur vanuit den eersten cylinder in den tweeden terecht kan komen, daar hierdoor de uitkomst te laag kan worden.*

Cylinder B wordt met het volgende gevuld:

2 c.c. van de hierboven vermelde urease-oplossing,

5 c.c. 0,6 % biphosphaskalicus,

3 c.c. bloed,

2 druppels caprylalcohol.

Vervolgens wordt de cylinder hermetisch gesloten door de glazen buizen te voorzien van gummislangen, die met een klem worden dichtgedrukt. Is dit geschied, dan moet deze cylinder gedurende 15 minuten in een waterbad verwarmd worden tot 40° à 50° C. In dezen tijd wordt de ammoniak uit het ureum vrijgemaakt, doordat de urease nu werkzaam wordt. De cylinder wordt nu weer afgekoeld, waarna hij met cylinder A en C verbonden moet worden, zonder dat hij echter zelf geopend wordt. De uiteinden van de gummislangen worden dus aan de glazen buisjes van A en C bevestigd.

Cylinder C eindelijk bevat het aanstonds terug te titreeren zuur, benevens 2 of 3 druppels methylrood, als indicator. Voor het bloedonderzoek hebben wij een oplossing van $\frac{1}{100}$ N. zwavelzuur nodig.

Van dit zuur doet men een voldoende hoeveelheid in cylinder C. Verwacht men minder dan b.v. 500 m.gr. ureum p. L. te vinden, dan is, zooals we hieronder zullen zien, 5 c.c. $\frac{1}{100}$ N.-zwavelzuur voldoende.

De cylinder moet dan echter met neutraal reageerend gedestilleerd water worden aangevuld, totdat er een vloeistofzuil van ongeveer 4 à 5 c.M. is, opdat de er doorheen gezogen lucht goed met het zuur in aanraking kan komen.

Ook bij cylinder B en C moet er voor gewaakt worden, dat niet de kleinste hoeveelheid door de uitlaatbuis den cylinder kan verlaten, daar de proef hierdoor zou mislukken. Vervolgens wordt de gummislang c met een waterstraalluchtpomp verbonden. De luchtpomp wordt in werking gesteld en slang c wordt langzaam geopend. Achtereenvolgens worden verder ook de gummislangen b en a geopend. (Bij het openen moet er aan gedacht worden, dat de gummislangen meestal zijn dichtgekleefd).

Nu gaat dus de lucht uit de kamer eerst door het waschfleschje A, vervolgens door den ammoniak-houdenden cylinder B en eindelijk door den cylinder C, waar de ammoniak wordt gebonden door het zwavelzuur. Men laat op deze wijze gedurende 3 minuten den luchtstroom den vrijgekomen ammoniak naar C overvoeren. Vervolgens sluit men den luchtstroom af, opent cylinder B en doet hier 3 gr. kaliumcarbonaat en 4 c.c. van een verzadigde kaliumcarbonaatoplossing bij, opdat de nog in het bloed gebonden ammoniak in vrijheid gesteld kan worden. Daarna sluit men weer snel den cylinder en stelt den luchtstroom weer in werking.

Het afsluiten van den luchtstroom gaat het gemakkelijkst en veiligst door slang c met een arteriepincet te sluiten. Men kan echter natuurlijk ook het in de teekening aangegeven klemmetje gebruiken. Vervolgens wordt ook dadelijk de verbindingsslang a afgesloten.

Bij het weer in werking stellen van den luchtstroom wordt eerst het arteriepincet langzaam weggenomen en vervolgens slang a weer *langzaam* geopend, daar bij het te snel in werking stellen van den luchtstroom overspatten niet zou te voorkomen zijn.

Nu moet gedurende een half uur cylinder B doorgezogen worden, waarna, zooals mij gebleken is, alle gevormde en door het kaliumcarbonaat in vrijheid gestelde ammoniak in cylinder C is geneutraliseerd.

De luchtstroom wordt weer afgesloten door het arteriepincet op de slang c te zetten. Nu wordt eerst de inleidbuis naar cylinder C losgemaakt van cylinder B, vervolgens de uitleidbuis van de waterstraalluchtpomp.

Het zich in C bevindende zuur moet nu worden teruggetitreerd met $\frac{1}{100}$ N. natronloog.

Als men methyloord als indicator gebruikt, wordt de vloeistof van rood tot geel. Hiervoor moet het zuur uit C in een ERLEMEYER-kolf overgegoten worden; de cylinder en de inleidbuis worden met neutraal reageerend gedestilleerd water nagespoeld.

Indien de cylinder hoog genoeg was, om spatten tegen de uitleidbuis te voorkomen, behoeft deze niet gespoeld te worden.

Het natronloog wordt in een nauwkeurig verdeelden buret gedaan.

Aangezien ik steeds waarden vond van minder dan 500 m.gr. per liter, kon ik een buret gebruiken, die 5 c.c. kan bevatten en in $\frac{1}{100}$ kubieke centimeters verdeeld is.

Men neutraliseert nu dus het zuur, dat zich in de ERLEMEYER-kolf bevindt. Is hiervoor 2 c.c. $\frac{1}{100}$ N. natronloog noodig, dan zijn er dus 3 c.c. door den ammoniak omgezet in ammonium-sulfaat.

Daar 1 c.c. $\frac{1}{100}$ normaal zuur overeenkomt met 0,14 m.gr. stikstof, met 0,17 m.gr. ammoniak en met 0,3 m.gr. ureum, en wij van 3 c.c. bloed zijn uitgegaan, bevat het bloed dus, als 3 c.c.

zuur door den ammoniak geneutraliseerd zijn $\frac{3 \times 0,3}{3} \times 1000 = 300$ m.gr. ureum per liter.

Bij de toepassing van deze methode moet echter met het volgende rekening gehouden worden:

1. Van het neutrale water, dat gebruikt wordt, moet de neutraliteit telkens weer opnieuw gecontroleerd worden. Het is niet voldoende, één keer een hoeveelheid water met natronloog of zwavelzuur en methyldrood als indicator geheel neutraal te maken, want steeds kan na eenige dagen of zelfs uren blijken, dat het water niet neutraal is gebleven.

Gedestilleerd water is meestal niet neutraal. Zelfs aqua bides-tillata is niet altijd neutraal.

2. De $\frac{1}{100}$ N. zwavelzuur en natronloog moeten ook iederen dag opnieuw op hun sterkte worden gecontroleerd, door ze met een standaard-oplossing te vergelijken. Het zwavelzuur verandert in den loop der dagen niet veel, de natronloog echter kan nog al wat sterker worden.

3. Cylinder C en de te gebruiken ERLEMEYER-kolf, benevens de pipetten, waarmee het bloed, het zwavelzuur en de natronloog worden afgemeten, moeten met neutraal water doorspoeld worden, totdat het water neutraal blijft.

4. Om te zien, of alles in orde is, moet tegenover ieder bloed-onderzoek telkens ook weer een blanco-proef gedaan worden. Deze bestaat hieruit, dat men de geheele bepaling doet, alleen zonder de 3 c.c. bloed. Men vindt meestal, dat bij deze blanco-proef ongeveer 0,15—0,3 c.c. $\frac{1}{100}$ N. zwavelzuur wordt geneutraliseerd. Is de hoeveelheid van het geneutraliseerde zwavelzuur hooger of lager dan 0,15 c.c., dan wordt de een of andere fout gemaakt en moet deze gevonden worden, voordat men met zijn bloedbepalingen beginnen kan.

Let men op dit alles, dan kunnen zeer nauwkeurige quantita-tieve bepalingen van het ureum verricht worden. In het klinisch

laboratorium is men zoo vriendelijk geweest, enkele van mijn bepalingen te controleeren, en kon men ze bevestigen, met dien verstande, dat men waarden vond, die 15—20 m.gr. lager dan de mijne waren. Maar, zooals wij in het vervolg van mijn proefschrift zullen zien, doet dit aan mijn resultaten en conclusies niets af, integendeel wat ik straks verdedigen zal, wordt, als dit kleine verschil beteekenis mag hebben, er door versterkt.

HOOFDSTUK II

HET UREUMGEHALTE VAN HET BLOED TIJDENS DE GRAVIDITEIT

In de literatuur is weinig bekend over het ureumgehalte van het bloed tijdens de normale graviditeit, daar dit voornamelijk uitsluitend bij patiënten met zwangerschapsintoxicatie onderzocht is. Wel hebben enkelen het ook bij normale gravidae onderzocht, doch deze verrichtten hun bepalingen alleen aan het einde van de graviditeit. Zoo vindt JUNG ¹⁾, dat het ureumgehalte van het bloed in de laatste weken van de zwangerschap bij normale gravidae niet verhoogd is, maar zelfs nogal eens lager is, dan bij niet gravidae. Cijfers geeft hij tot mijn spijt niet. JUNG heeft tevens de reststikstof van het bloed bepaald en ook dit aan den lagen kant bevonden, zoodat het aminozuurgehalte ook zeker niet verhoogd kan zijn. Ook FREY ²⁾ vindt in de graviditeit normale waarden van het ureumgehalte.

Allereerst was dus noodig, het ureumgehalte van het bloed bij normale gravidae in de verschillende maanden van de graviditeit te bepalen. Ik verrichtte hiertoe een reeks waarnemingen, waarbij ik geheel de in het vorige hoofdstuk aangegeven methode gevolgd heb. In het volgende geef ik de bij dit onderzoek gevonden waarden.

Behalve bij geheel gezonde zwangeren, deed ik overeenkomstige bepalingen ook bij gravidae met afwijkingen, en wel in de eerste plaats bij vrouwen, die over braken klaagden, hetzij dat dit een eenvoudig zwangerschapsbraken was, hetzij dat werkelijk van een hyperemesis gesproken mocht worden.

Ook de, bij de vrouwen met emesis of hyperemesis, gevonden waarden, neem ik in de onderstaande tabellen op, en dan blijkt:

1°. Dat het ureumgehalte bij gezonde gravidae altijd lager

1) Zentr. f. G. 1928.

2) A. f. G. Bd. 120, blz. 84.

is, dan de ondergrens van wat als normaal aangenomen wordt.

2°. Dat er, zoodra er emesis bestaat, een duidelijke verhooging optreedt, die stijgt tot boven de ondergrens van wat normaal geacht wordt, wanneer de emesis in een hyperemesis is overgegaan, maar die niettegenstaande dat toch aan den lagen kant blijft en nooit de bovengrens van het normale bereikt. Op dit zeer belangrijke resultaat kom ik in het volgende hoofdstuk nader terug. In dat hoofdstuk zal verder ook uiteengezet worden, dat, al is de emesis of hyperemesis ongeveer geheel genezen, toch het ureumgehalte nog iets te hoog kan zijn gebleven. Daarom zal ik bij de volgende cijfers, ook bij die, die op de latere maanden van de zwangerschap betrekking hebben, aangeven, of de vrouw last van het zwangerschapsbraken gehad heeft. Zijn de ureumwaarden echter onder 150 m.gr. p. L., dan is dit niet aangegeven.

Ik vond in de tweede maand:

127	m.gr.	p.	L.	
139	"	"	"	
166	"	"	"	Emesis
176	"	"	"	Emesis
190	"	"	"	Emesis
235	"	"	"	Hyperemesis
240	"	"	"	Hyperemesis.

In de derde maand:

109	m.gr.	p.	L.	
141	"	"	"	
145	"	"	"	Emesis
148	"	"	"	Emesis
156	"	"	"	
163	"	"	"	Emesis
184	"	"	"	Emesis
200	"	"	"	Emesis
225	"	"	"	Emesis.

Totaal-gemiddelde voor de tweede en derde maand:

171 m.gr. ureum per liter bloed.

De niet aan emesis lijdende patiënten hebben gemiddeld:

134 m.gr. ureum per liter bloed.

De wel aan emesis lijdende patiënten hebben gemiddeld:

188 m.gr. ureum per liter bloed.

In de vierde, vijfde en zesde maand:

103	m.gr.	p.	L.	
105	"	"	"	
107	"	"	"	
130	"	"	"	
141	"	"	"	
149	"	"	"	
152	"	"	"	Emesis gehad.
152	"	"	"	
164	"	"	"	Emesis gehad.
173	"	"	"	Emesis gehad.
178	"	"	"	Emesis gehad.
189	"	"	"	
200	"	"	"	Emesis gehad.
224	"	"	"	Emesis gehad.

Gemiddeld 155 m.gr. p. L.

In de zevende maand:

86	m.gr.	p.	L.	
102	"	"	"	
111	"	"	"	
117	"	"	"	
117	"	"	"	
118	"	"	"	
118	"	"	"	
124	"	"	"	
126	"	"	"	
127	"	"	"	
128	"	"	"	
132	"	"	"	
148	"	"	"	
181	"	"	"	Emesis gehad.
200	"	"	"	Emesis gehad.
204	"	"	"	Emesis gehad.
210	"	"	"	Hyperemesis gehad.

Gemiddeld 138 m.gr. p. L.

In de achtste en begin negende maand:

85	m.gr.	p.	L.
99	"	"	"

104	m.gr.	p.	L.	
108	"	"	"	
109	"	"	"	
114	"	"	"	
115	"	"	"	
117	"	"	"	
120	"	"	"	
121	"	"	"	
130	"	"	"	
131	"	"	"	
138	"	"	"	
143	"	"	"	
144	"	"	"	
147	"	"	"	
148	"	"	"	
149	"	"	"	
157	"	"	"	Emesis gehad.
179	"	"	"	Emesis gehad.
180	"	"	"	Emesis gehad.

Gemiddeld 130 m.gr. p. L.

Het blijkt dus ten duidelijkste, dat *het ureumgehalte van het bloed tijdens de geheele graviditeit sterk verlaagd behoort te zijn.*

Daar dit feit tot nu toe, voor zoover ik weet, niet bekend was, willen wij er een verklaring voor zoeken en nagaan, of hierin misschien de sleutel kan liggen voor een reeks verschijnselen, wier afhankelijkheid hiervan aan te toonen is en wier samenhang met elkaar dan waarschijnlijk kan worden.

Op het feit, dat het ureumgehalte verlaagd is, kunnen vele momenten van invloed zijn. Hiervan wil ik de volgende noemen:

I. De eiwitafbraak kan in de zwangerschap verminderd zijn: dan wordt er minder ureum gevormd. Deze onderstelling is niet waarschijnlijk. Immers, zooals ik straks nader zal aangeven, is het basaalmetabolisme in de graviditeit verhoogd; dus is de eiwitstofwisseling zeker niet geringer dan anders.

II. Een stofwisselingsstoornis eigen aan de zwangerschap zou oorzaak kunnen zijn, dat ammoniak niet of in veel mindere

mate tot ureum wordt omgezet. KABOTH ¹⁾ bewijst echter, door gravidæ een groote hoeveelheid eiwit te laten gebruiken, dat evenals buiten de graviditeit de vorming van het ureum geheel normaal is.

III. Eindelijk zou het mogelijk kunnen zijn, dat de nier in de zwangerschap zoodanig geprikkeld wordt, dat hij het ureum verder dan in gewonen doen uitscheidt.

Ter nadere bestudeering hiervan heb ik mijn aandacht gevestigd op de klieren met inwendige secretie, en allereerst onderzocht, *welken invloed de schildklier op het ureumgehalte van het bloed heeft.*

Van de veranderingen, die de klieren met inwendige secretie tijdens de zwangerschap ondergaan, is nog niet veel bekend.

Aangetoond echter is:

I. Hypertrophie van de glandula thyreoïdea, een hypertrophie van de kliersubstantie, bij histologisch onderzoek een parenchymateus struma.

II. Hypertrophie van de voorkwab van de hypophysis. De zoogenaamde hoofdcellen worden daarbij grooter en meer in aantal.

III. Cellige hyperplasie van de schors van de bijnier.

IV. Vermeerdering van de chromophile cellen in de epitheellichaampjes.

V. Het langer bestaan en grooter worden van het corpus luteum graviditatis.

Wij hebben dus een hypertrophie van schildklier, hypophysis, schors van de bijnier, epitheellichaampjes en corpus luteum. Van al deze klieren is de werking van de schildklier het beste bekend en tevens ook het gemakkelijkste te beïnvloeden.

Van de schildklier weten wij, dat haar extract een grooten invloed op de stofwisseling en speciaal op de eiwitstofwisseling heeft, terwijl de hypophysis volgens de nieuwste onderzoekingen alleen de specifiek dynamische werking van de voedingsstoffen beïnvloedt, en van de andere klieren heelemaal niet bekend is, of zij de eiwitstofwisseling beïnvloeden.

Voorts is bekend, dat bij zwangerschapsintoxicatie, waarbij men een stoornis in de stofwisseling onderstelt, de hypertrophie van de schildklier meestal wordt gemist (zie later). Deze feiten hebben mij er toe gebracht, allereerst te onderzoeken, of door

1) A. f. G. Bd. 120, blz. 104.

toediening van schildkliersecreet het ureumgehalte van het bloed in de graviditeit verlaagd kan worden.

Ik verrichtte nu de volgende onderzoeken, en meen, dat zij inderdaad bewijzen, dat *toediening van schildkliersecreet het ureumgehalte van het bloed kan doen dalen*.

Van de volgende ziektegeschiedenissen is hier slechts zooveel overgenomen, als noodig is, om de werking van het schildkliersecreet op het ureumgehalte van het bloed te demonstreeren. Op enkele er van kom ik in de volgende hoofdstukken terug, en geef ze dan meer volledig.

Mej. B. (geval 6) is vroeger reeds drie keer zwanger geweest, doch telkens van een door zwangerschapsvergiftiging gestorven kind bevallen. In de vorige graviditeit is zij reeds in de zesde maand door een eclamptischen aanval overvallen, waardoor toen de zwangerschap afgebroken is. Zij is nu voor den vierden keer gravida en verwacht het kindje over vier maanden. Zij wordt nu door haar medicus naar het ziekenhuis gestuurd, daar zich nu reeds albuminurie vertoont. Deze albuminurie verdwijnt prompt met een absoluut melkdiët, maar het ureumgehalte van het bloed blijft te hoog en bedraagt 214 m.gr. p. L. Nu geef ik haar 10 December en volgende dagen tweemaal daags één tabletje schildkliersecreet van 100 m.gr. (Tabloïd gland. thyreoid Burroughs Wellcome).

13 December is het ureumgehalte gedaald tot 151 m.gr. p. L. Daarop geven wij haar weer een normaal diët. Hierdoor blijkt het ureumgehalte drie dagen later, 16 December, weer tot 160 m.gr. p. L. gestegen te zijn. Dan geef ik haar, terwijl zij alles blijft eten, één tabletje schildkliersecreet meer per dag. Het effect hiervan is, dat het ureumgehalte weer naar beneden gaat, zoodat zich 23 December nog slechts 133 m.gr. per liter in het bloed bevindt.

7 Januari blijkt de daling nog verder gegaan te zijn, daar het ureumgehalte nu nog slechts 116 m.gr. p. L. is. Wij zijn dus zeer tevreden, totdat 20 Januari blijkt, dat er weer een stijging is, en dat er nu 156 m.gr. per L. in het bloed is. Een vierde tabletje geeft weer verlaging tot 140 m.gr. p. L.

12 Februari blijkt het ureumgehalte opnieuw gestegen, nu tot 175 m.gr. p. L.; toevoeging van twee tabletjes geeft weer verlaging, die op 17 Februari tot 163 m.gr. p. L. is gegaan, terwijl

zich 5 Maart nog slechts 154 m.gr. p. L. in het bloed bevindt. Er blijkt bij het urineonderzoek, dat zich nog steeds geen spoor eiwit in de urine bevindt.

In het kort krijg ik dus bij deze patiënte de volgende dalingen van het ureumgehalte na toediening van het schildklier-secreet.

Het ureumgehalte is 214 m.gr. p. L. en wordt door toediening van 200 m.gr. schildkliersecreet 151 m.gr. p. L. Door toevoeging van nog eens 100 m.gr. krijg ik later een verlaging van 160 m.gr. p. L. tot 116 m.gr. p. L.

Na eenigen tijd geeft een vierde tabletje een verlaging van 18 m.gr. p. L. En op het laatst kan ik door nog 200 m.gr. meer te geven wederom een verlaging van het ureumgehalte bewerkstelligen, een verlaging nu van 21 m.gr. p. L.

Dus steeds zie ik, dat na toediening van het schildkliersecreet het ureumgehalte van het bloed lager wordt. Tevens, dat ik met het verder gaan van de graviditeit steeds meer thyreoïdea-extract noodig heb, om het ureumgehalte op normale waarden te houden. Bij deze vrouw (met zwangerschaps-intoxicatie) schiet de schildklier in haar werk dus oogenschijnlijk steeds meer te kort.

Mej. G. (geval 13) komt op de polikliniek wegens een dreigenden abortus. De eerste graviditeit is eveneens door een abortus ontijdig afgebroken. Nu is zij vier en een halve maand grvida en heeft zij weer wat bloed verloren.

Het ureumgehalte van het bloed bedraagt bij haar 257 m.gr. p. L. (16 December). Ik geef haar nu tweemaal daags 100 m.gr. thyreoïdeasecreet. 20 December is het ureumgehalte 212 m.gr. p. L. geworden. Een derde tabletje geeft nu echter niet een verdere daling; integendeel, 27 December vind ik, niettegenstaande ik meer geef, 255 m.gr. p. L. ureum in het bloed. Nu stijg ik dus sneller met de doses schildkliersecreet. Na 27 December gebruikt zij 500 m.gr. schildkliersecreet per dag, 3 Januari is het ureumgehalte 226 m.gr. p. L. Nu geef ik 800 m.gr. per dag, waardoor eindelijk op 17 Januari het ureumgehalte tot 190 m.gr. p. L. is gedaald, 24 Januari is dit 182 m.gr. p. L., 7 Februari 168 m.gr. p. L.

Daar patiënte een frequenten pols begint te krijgen, durf ik niet verder te gaan en verminder ik de dagelijksche dosis van 800 m.gr. tot 600 m.gr. Het verwachte en ook gevreesde gevolg

blijft niet uit: 14 Februari wordt een stijging van het ureumgehalte tot 231 m.gr. p. L. geconstateerd.

In het kort dus weer het volgende: 200 m.gr. schildkliersecret geeft een daling van het ureumgehalte van 257 m.gr. p. L. tot 212 m.gr. p. L.

Niettegenstaande een derde tabletje volgt een stijging tot 255 m.gr. p. L.; 200 m.gr. extra doet het ureumgehalte echter weer dalen tot 226 m.gr. p. L. En nog 300 m.gr. meer geeft na 2 weken een daling van 36 m.gr. p. L., welke daling nog verder gaat, zoodat drie weken later het ureumgehalte 168 m.gr. p. L. is.

Vermindering van de dagelijksche dosis met 200 m.gr. geeft dan een stijging van 63 m.gr. p. L., zoodat het ureumgehalte dan van 168 m.gr. p. L. tot 231 m.gr. p. L. komt.

Dus ook hier weer bewerkstelligt het thyreoïdeasecreet een daling van het ureumgehalte van het bloed, terwijl vermindering van de dagelijksche dosis dadelijk door een vrij sterke stijging gevolgd wordt.

Ook Mej. K. (geval 18) heeft een dreigenden abortus. Het ureumgehalte van het bloed is 200 m.gr. p. L. Toediening van 200 m.gr. schildkliersecret doet het dalen tot 173 m.gr. p. L.

Mej. H. (geval 92) krijgt steeds abortus. Zij is nu twee maanden gravida en heeft een ureumgehalte van 214 m.gr. p. L. Toediening van 200 m.gr. schildkliersecret doet het ureumgehalte slechts dalen tot 212 m.gr. p. L. Vermeerdering van de dagelijksche dosis tot 400 m.gr. schildkliersecret bewerkstelligt nu een daling tot 166 m.gr. p. L.

Mej. v. D. (geval 106) heeft sinds zeven maanden amenorrhoe, zonder dat zij gravida is. Het ureumgehalte van het bloed is 256 m.gr. p. L. Nadat zij een week lang 200 m.gr. schildkliersecret per dag gebruikt, daalt het ureumgehalte tot 132 m.gr. p. L.

Mej. L. (geval 128) heeft, nadat zij driemaal een normale graviditeit heeft gehad, twee keer achter elkaar een abortus gekregen. Nu is zij voor den zesden keer gravida. Het ureumgehalte bedraagt 364 m.gr. p. L. Door haar twee maal daags 100 m.gr. schildkliersecret per dag toe te dienen, daalt het tot 141 m.gr. p. L.

Mej. M. (geval 138) zag haar vorige graviditeit in de vijfde maand door een loslating van de placenta ontijdig eindigen. Nu is zij twee maanden grávida. Het ureumgehalte bedraagt 201 m.gr. p. L. Toediening van 200 m.gr. schildkliersecreet geeft een daling tot 168 m.gr. p. L. Door nog 200 m.gr. per dag meer te geven is het ureumgehalte gedaald tot 153 m.gr. p. L.

Mej. E. (geval 140) eindelijk komt bij mij, daar zij jeuk over haar geheele lichaam heeft; zij is zeven maanden grávida. Het bloed bevat 177 m.gr. ureum per liter. Toediening van 200 m.gr. schildklier per dag doet het ureumgehalte weer dalen, nu tot 120 m.gr. p. L.

In tabel voorgesteld heb ik dus de volgende dalingen van het ureumgehalte van het bloed kunnen bewerken door toediening van schildklier:

Ureumgehalte vóór de toediening van schildkl.	Hoeveelheid gegeven schildklier	Ureumgeh. na toed. van het schildklier-secr.
214	200	151
160	100	133 (later 116)
158	100	140
175	200	163 (later 154)
257	500	226
226	300	190 (later 168)
200	200	173
214	200	212
212	200	166
256	200	132
145	200	109
364	200	141
201	200	168
168	200	153
177	200	120

Terwijl ik één keer door de dagelijksche dosis met 200 m.gr. te verminderen een stijging van het ureumgehalte van 168 tot 231 m.gr. p. L. heb waargenomen.

Wij zien dus, dat het ureumgehalte in het bloed van een grávida

lager is dan bij een niet-gravida. Tevens, dat door toediening van schildkliertabletten het ureumgehalte is te verlagen.

Voor de hand ligt dus, dat deze lage ureumwaarden tijdens de graviditeit worden veroorzaakt door hyperfunctie van de schildklier.

Dat de schildklier tijdens de zwangerschap hypertrophieert, heb ik hierboven reeds vermeld. Daar evenwel hyperfunctie en hypertrophie niet behoeven samen te gaan, moet afzonderlijk worden nagegaan, of in de graviditeit deze hypertrophie voert tot de bovenbedoelde hyperfunctie.

Indien de werking van de schildklier in de graviditeit vergroot is, dan moet nu ook het gemiddelde basaal-metabolisme hoger zijn dan normaal. En inderdaad blijkt dit ook werkelijk zoo te zijn. RAMOS en STEINGART ¹⁾ hebben kunnen aantoonen, dat 63 % der gravidæ een verhoogd basaal-metabolisme hebben. Bij 31 % is het normaal gebleven, terwijl het bij 6 % te laag gevonden wordt. Nu concludeeren RAMOS en STEINGART hieruit, dat deze 63 % zijn begonnen met een normaal basaal-metabolisme. In de zwangerschap gaat dan de schildklier meer functioneeren, zoodat het basaal-metabolisme hoger en dus hier verhoogd zal worden. De 31 % der gravidæ, bij wie het normaal gevonden werd, zouden begonnen zijn met een iets verlaagd basaal-metabolisme. Terwijl eindelijk de 6 %, bij wie het tijdens de graviditeit ook te laag is, buiten de zwangerschap een véél te laag basaal-metabolisme zouden hebben gehad.

Ook KNAUS ²⁾ vindt bij het grootste gedeelte der zwangeren een verhoogd basaal-metabolisme.

GARIPUY, LASSALLE en SENDRAIL ³⁾ hebben onderzocht, hoeveel het basaal-metabolisme in de graviditeit verhoogd is. Zij vinden, dat het van het begin der graviditeit af hoger is dan normaal en dat deze verhooging in de 38ste week 35 % boven het normale is. Zij echter willen dit verhoogde basaal-metabolisme niet door een hyperfunctie van de moederlijke schildklier verklaren, doch meenen, dat de kinderlijke schildklier het veroorzaken zou.

BREITNER ⁴⁾ daarentegen neemt weer aan, dat de foetale schildklier geen hormon aan het bloed aflevert, en dat zelfs

1) Revue mensuelle 1927.

2) A. f. G. Bd. 123.

3) Rev. mens. Gyn. et Obst. Bd. 13, No. 3.

4) Die Erkrankungen der Schilddrüse.

integendeel de moederlijke schildklier moet zorgen, dat het kind genoeg schildklierhormon krijgt, om zich goed te kunnen ontwikkelen. Tegen het einde van de graviditeit moet daarbij de moederlijke schildklier bovendien nog zorgen, dat het kind een voldoende hoeveelheid „Speichersecrēt” heeft, opdat het den eersten tijd na de geboorte geen tekort aan schildklierhormon zal hebben. BREITNER neemt dus ook een hyperfunctie van de moederlijke schildklier aan en vindt eveneens het basaal-metabolisme tijdens de graviditeit verhoogd.

Op grond van deze verschillende onderzoekingen wordt tegenwoordig bijna algemeen als bewezen beschouwd, dat de schildklier tijdens de graviditeit hyperfunctioneert.

Wij hebben dus tijdens de graviditeit:

I. Hyperfunctie van de schildklier en

II. Verlaging van het ureumgehalte van het bloed.

Daar ik daarnaast heb kunnen aantoonen, dat schildkliersecrēt een verlaging van het ureumgehalte geeft, mag op bovenstaande gronden aangenomen worden, dat:

tijdens de graviditeit door de hyperfunctie van de schildklier het ureumgehalte van het bloed verlaagd wordt.

Hoe geeft de schildklier nu deze verlaging? Door een vermindering te bewerken in de eiwitstofwisseling toch wel zeker niet, daar juist het besaal-metabolisme en dus ook de eiwitstofwisseling verhoogd zijn. Door een stofwisselingsstoornis te veroorzaken, waarbij de ammoniak niet tot ureum omgevormd wordt, evenmin, want dan zouden wij, indien wij een grávida een groote hoeveelheid eiwitten laten gebruiken, niet de daarmee in overeenstemming zijnde vermeerderde ureumuitscheiding vinden. RABOTH heeft echter, zooals ik hierboven aangegeven heb, kunnen aantoonen, dat een overmatig eiwitgebruik ook bij een grávida de te berekenen vermeerderde ureumuitscheiding tengevolge heeft.

Maar bovendien: indien door schildkliersecrēt de vorming van ureum werd tegengegaan, zou men door toediening van schildkliersecrēt bij gelijk blijven van het diēt dit moeten kunnen aantoonen.

Bij één patiēnte ben ik in de gelegenheid geweest dit te onderzoeken. Bij deze vond ik, dat door toediening van schildkliersecrēt de *uitscheiding* van het ureum vermeerderde, terwijl die

van den ammoniak niet slechts gelijk bleef, maar zelfs iets verminderde.

Per 24 uur was de uitscheiding vóór de schildkliertoediening:

Ammoniak 0,877 gr.

Ureum 13,5 gr.

Na toediening van 400 m.gr. schildklier vind ik, terwijl het diët geheel hetzelfde blijft, dat per 24 uur wordt uitgescheiden:

Ammoniak 0,827 gr.

Ureum 16,7 gr.

Wij zien hier dus, dat de verlaging van het ureumgehalte van het bloed, die na toediening van schildklier optreedt, niet het gevolg is van mindere omvorming van ammoniak tot ureum, maar wel van een verder gaande uitscheiding van het ureum langs de nieren, en wij kunnen dus aannemen, dat de nier door het thyreoïdea-extract in een dusdanigen toestand gebracht wordt, dat zij in staat is, het ureum verder dan normaal uit te scheiden, wat dan tot gevolg moet hebben, dat er minder in het bloed achterblijft.

Het zooeven bedoelde onderzoek volgt hier in extenso:

Mej. J. (geval 162) komt op de polikliniek met het volgende verhaal:

Zij heeft vijf maanden geleden voor het laatst gemenstrueerd en vermoedt dus gravida te zijn. Om hierover zekerheid te verkrijgen, is zij naar haar dokter gegaan, die een graviditeit van zes maanden constateerde. Patiënte maakt zich nu ongerust, daar zij eigenlijk in het geheel geen kindsbewegingen voelt en komt vragen, of alles in orde is. Ik kan patiënte overreden, zich voor één week in het ziekenhuis te laten opnemen.

Patiënte komt 12 Mei in het ziekenhuis en krijgt een vast diët van: 140 gr. brood, 230 gr. groenten, 180 gr. aardappelen, 75 gr. vleesch, 500 gr. pap, $\frac{1}{2}$ liter melk en $\frac{1}{2}$ liter water, benevens 35 gr. suiker en 30 gr. boter.

14 Mei wordt het ureumgehalte van haar bloed bepaald. Het bloed blijkt 195 m.gr. ureum per liter bloed te bevatten.

Tevens wordt ook de coëfficiënt van AMBARD op de volgende wijze bepaald. Patiënte blijft nuchter en wordt om 8 uur gecatheteriseerd, welke urine verder niet wordt bewaard. Om half negen wordt een venaepunctie verricht, om het bloed voor de ureumbepaling te verkrijgen. Om negen uur wordt patiënte wederom gecatheteriseerd. Nauwkeurig wordt nu gemeten, hoe-

veel urine patiënte tusschen acht en negen uur gevormd heeft. Verder wordt van de urine ook het ureumgehalte bepaald. Ondertusschen is het gewicht der patiënte opgenomen.

Volgens de volgende formule wordt nu de coëfficiënt van AMBARD berekend:

$$K = \frac{Ur}{\sqrt{D \times \frac{70}{G} \times \sqrt{\frac{C}{25}}}}$$

Ur = aantal grammen ureum in 1 liter bloed.

C = aantal grammen ureum in 1 liter urine.

D = hoeveelheid ureum, die op 24 uur omgerekend, met de urine is gesecerneerd.

G = gewicht van de patiënt.

De coëfficiënt van AMBARD bedraagt 0,05.

Opgemerkt moet worden, dat terwijl patiënte in den loop van 24 uur 0,9 liter urineerde, zij tusschen acht en negen uur reeds 195 gram urine gevormd heeft. Patiënte heeft zich in dit uur dan ook een beetje zenuwachtig gemaakt, en de mogelijkheid bestaat dus, dat door deze relatief te sterke uitscheiding de bovenaangegeven coëfficiënt van AMBARD iets te laag is uitgevallen.

De urine van 24 uur, gerekend vanaf 14 Mei 8 uur, wordt nu verder bewaard.

Er blijkt, zooals gezegd, alles te zamen 0,9 liter uitgescheiden te zijn. Deze urine bevat per 24 uur:

Ammoniak	0,877 gr.
Ureum	13,5 gr.
Urinezuur	0,506 gr.
Totaal stikstof	10,9 gr.

15 Mei en volgende dagen krijgt patiënte viermaal daags 100 m.gr. schildkliersecreet van Burroughs Wellcome (versche klier). Het diët blijft onveranderd, zooals het was.

17 Mei wordt wederom het ureumgehalte van het bloed bepaald, de coëfficiënt van AMBARD wordt berekend en de uitscheiding per 24 uur wordt vastgesteld.

Het ureumgehalte van het bloed is gedaald tot 166 m.gr. p. L.

Patiënte urineert in 24 uur nu 1,6 liter.

Deze urine bevat aan:

Ammoniak	0,827 gr.
Ureum	16,7 gr.
Urinezuur	0,670 gr.
Totaal stikstof	10,6 gr.

Het blijkt dus, zooals ik boven reeds opmerkte, dat het ureumgehalte van het bloed onder invloed van thyreoïdea-toediening is gedaald, terwijl de uitscheiding van het ureum is vermeerderd. De ammoniak-uitscheiding blijft hetzelfde, terwijl er een weinig meer urinezuur in de laatste urine gevonden wordt.

En wij zien dus, dat de verlaging van het ureumgehalte door een verder gaande uitscheiding van het ureum gegeven wordt. Met bovenstaande beschouwingen en resultaten komt echter niet overeen, dat de coëfficiënt van AMBARD op 0,06 bepaald is. Deze had lager moeten zijn. Maar het is de vraag, of dit wel van groote beteekenis is, en of men aan de voor dezen coëfficiënt gevonden waarden wel veel beteekenis mag hechten. Terwijl hij n.l. den 14den Mei aan den lagen kant kan geweest zijn, doordat er relatief veel te veel urine werd uitgescheiden, heb ik den 17den Mei het tegenovergestelde beleefd, want terwijl toen in 24 uur 1,6 liter urine uitgescheiden werd, vormde patiënte van acht tot negen uur slechts 43 gram. Bij onze patiënten is eveneens het urinezuurgehalte *van het bloed* vóór en na de schildklier-toediening bepaald, om te onderzoeken, of dit evenals het ureum door schildkliertoeiening zou dalen. Gebleken is, dat dit niet veel veranderde. Terwijl er 14 Mei 32 m.gr. urinezuur per liter bloed gevonden werd, was dit cijfer 17 Mei 31 m.gr. p. L.

Ook anderen hebben gevonden, dat toediening van schildklier een vermeerdering van de stikstofuitscheiding geeft.

Zoo zien BLEIBTREU en WENDELSTADT na toediening van schildkliertabletten bij menschen een negatieve stikstofbalans optreden. SCHÖNDORFF ¹⁾, VOIT ²⁾, en ABELIN ³⁾ vinden dit eveneens.

Zoo wij dus nog eens recapituleeren, kunnen wij zeggen, dat bij onze waarneming gebleken is:

I. dat het ureumgehalte van het bloed door schildkliertoeiening verlaagd wordt;

1) Pflug. Arch. bd. 67, blz. 395.

2) Z. f. Biol. bd. 35, blz. 116.

3) Bioch. Zeitschr. bd. 80, blz. 259.

II. dat deze verlaging alleen veroorzaakt kan worden door een verder gaande uitscheiding van het ureum door de nier;

III. dat bij onze patiënte de coëfficiënt van AMBARD tijdens de graviditeit verlaagd is.

Het ureumgehalte van het bloed in de laatste weken der zwangerschap en de eerste weken van het puerperium

In het voorafgaande zagen wij, dat het ureumgehalte van het bloed tijdens de graviditeit verlaagd is.

In de laatste weken der zwangerschap blijkt er echter weer een belangrijke stijging plaats te vinden, een stijging, die in de eerste weken van het puerperium nog verder gaat.

Bijgaande grafische voorstelling, die ik samengesteld heb naar aanleiding van twintig door mij gedane waarnemingen, geeft hiervan een indruk.

Op de verticaal is het ureumgehalte in m.gr. p. L. afgezet. De dikke verticale lijn geeft den dag van de bevalling aan; op de horizontaal heb ik de dagen vóór en na de bevalling afgezet, waarop de bepalingen verricht zijn. Alle gevallen vertoonen, zooals men ziet, in de laatste weken vóór de bevalling een zeer sterke stijging van de ureumwaarden, die tijdens de bevalling tot tusschen 200 en 390 m.gr. p. L. komen. Tien dagen na de bevalling is het ureumgehalte nog belangrijk verder gestegen, en vind ik ureumwaarden tusschen 310 en 450 m.gr. p. L.

Dit feit is merkwaardig. Maar daarnaast vertoonen onze lijnen nog een tweede verschijnsel.

Bij een gedeelte mijner patiënten vond ik veertien of minder dagen vóór den partus ureumwaarden, die ver onder de 200 lagen, bij dezen begon dus de stijging van het ureumgehalte binnen de 14 dagen vóór den partus. Bij een aantal anderen echter vond ik, dat deze stijging reeds veel eerder begon, en wel reeds 20—40 dagen voor den partus, en dat deze vrouwen dan op den dag van den partus een hooger ureumgehalte hadden, dan de patiënten van de vorige groep.

Dit zeer opvallende verschijnsel vraagt een verklaring.

Let ik op de gewichten der kinderen bij de geboorte, dan blijkt, dat de kinderen van de eerste groep (dat is, met tot vlak voor den

partus normaal laag ureumgehalte) bij de baring *over het algemeen* minder wegen (4000, 3900, 3400, 3580, 3320, 3000, 2730), dan die met reeds vroeg verhoogd ureumgehalte (3810, 3770, 4730,

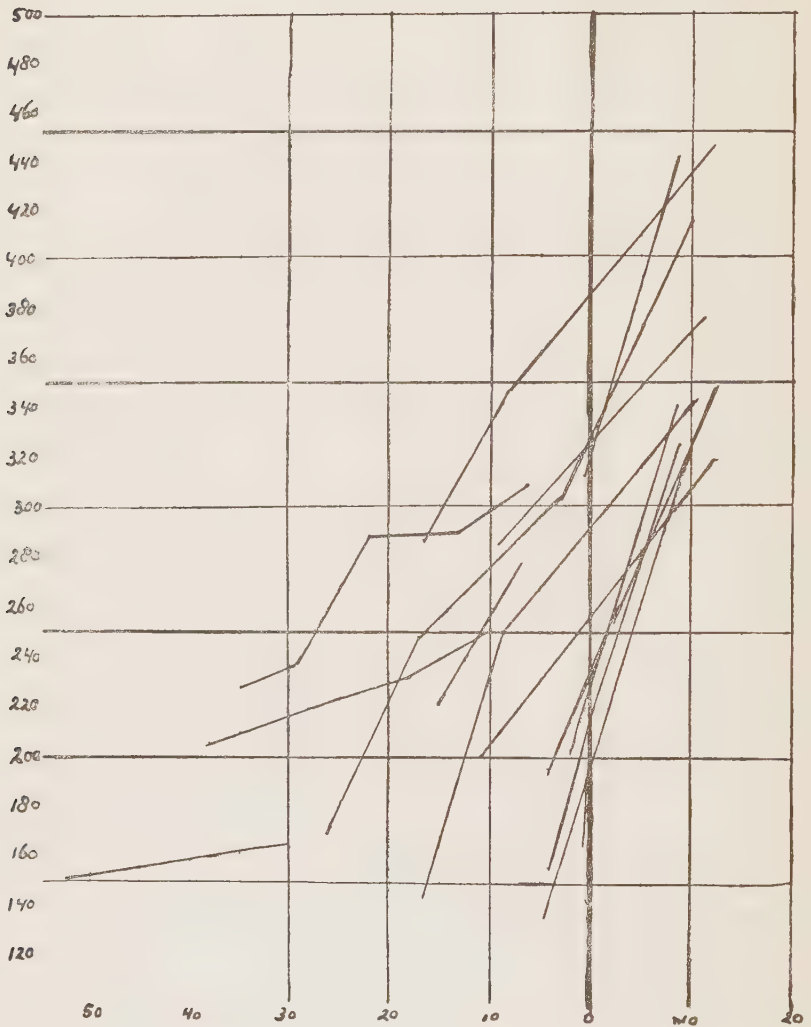


Fig. 2.

3660, 3870, 3840 en 3090) en de vraag dringt zich dus aan ons op, of bij die der tweede groep de zwangerschap niet langer geduurd kan hebben dan bij die der eerste, en of dus de stijging van het ureumgehalte aanvangt op een bepaald oogenblik der graviditeit,

dit is als de zwangerschap een bepaald aantal dagen geduurd heeft.

Daar het gewicht van het kind bij de geboorte niet geheel parallel gaat met den tijd, dien de zwangerschap geduurd heeft, is uit een zwaarder kind niet direct tot een langere zwangerschap te besluiten, maar eenigszins zullen deze beide factoren elkaar wel dekken. Het gewicht van 4,000 K.G., dat ik bij een der kinderen van de eerste groep constateerde, pleit dus op zichzelf niet voor een abnormaal lange en de 3,090 K.G. der tweede groep niet voor een abnormaal korte graviditeit, maar beide zijn na het boven aangegevene in het opgestelde kader mogelijk.

Nu weet ik van geen mijner patiënten juist aan te geven, wanneer de zwangerschap begonnen is, maar maak ik berekeningen naar aanleiding van den eersten dag der laatste menstruatie en stel ik den vermoedelijken datum der bevalling op 280 dagen hierna, dan blijkt, dat de patiënten, wier ureumgehalte van het bloed reeds zoo lang vóór de bevalling gestegen is, inderdaad allen (op één na) volgens deze berekening veel te laat bevallen zijn, namelijk 19, 20, 29, 30, 34 en 37 dagen te laat. Het gemiddelde gewicht van hun kinderen is 3820 gram, terwijl dit van de andere, wier ureum in het bloed niet zoo vroeg stijgt, 3420 gram is, en deze vrouwen zijn, weer berekend naar den eersten dag der laatste menstruatie, geen van allen veel te laat bevallen (zij bevielen ten deele 2, 3, 3 en 5 dagen te vroeg, ten deele 2, 4 en 6 dagen te laat).

Uit mijn cijfers blijkt dus, zoowel als wij letten op de gewichten der kinderen bij de geboorte, als wanneer wij onze berekening maken naar den eersten dag der laatste menstruatie, dat de vrouwen, bij wie het ureumgehalte eenige weken vóór den partus stijgt, langer dragen, dan zij, bij wie het tot de laatste veertien dagen op hetzelfde blijft.

Aan de hand van onze waarnemingen meenen wij dus te mogen besluiten:

I. *Het ureumgehalte van het bloed, dat tijdens de zwangerschap verlaagd is, begint in de laatste twee weken der graviditeit te stijgen, welke stijging na de bevalling nog doorgaat.*

II. *Indien een graviditeit langer dan 40 weken duurt, begint de stijging van het ureumgehalte van het bloed toch ongeveer in de 38ste week en gaat zij verder door dan in de gevallen, waar zij later begonnen was.*

Het verschijnsel is zoo merkwaardig, dat wij met onze conclusies voorzichtig moeten zijn, en dat meerdere waarnemingen zullen noodig zijn, om uit te maken, of het werkelijk als een vast verschijnsel kan worden aangemerkt.

Mocht dit het geval zijn, dan zou daardoor te verklaren zijn, waarom gravidæ, die ver over tijd loopen, een grootere kans hebben zwangerschapsintoxicatie te krijgen, en eveneens waarom soms het overdragen kind vóór de geboorte kan komen te sterven. Immers, zooals wij in het hoofdstuk over de zwangerschapsintoxicatie zullen zien, hebben gravidæ met een voor de graviditeit te hoog ureumgehalte een groote kans op zwangerschapsintoxicatie. Gravidæ, die over tijd loopen en, zooals wij nu zien, ook een verhoogd ureumgehalte hebben, zullen dus ook aan dit gevaar bloot staan, meer dan vrouwen, die vroeger bevallen.

Ten slotte rest ons nog de vraag, of de stijging van het ureumgehalte post partum eenvoudig het vervolg, een verder gaan, van de stijging vóór de bevalling is, en dezelfde oorzaak heeft, dan wel of daarvoor een afzonderlijk, een ander moment aansprakelijk gesteld moet worden.

BREITNER ¹⁾ geeft aan, dat na den partus de afvoer van het schildklierhormon van de moederlijke schildklier geremd wordt, zoodat zich veel „Speichersecret” in de schildklier ophoopt. Dit kan de stijging van het ureumgehalte van het bloed, die ik na de bevalling heb kunnen aantoonen, verklaren.

1) Die Erkrankungen der Schilddrüse.

HOOFDSTUK III

Het braken der zwangeren

Misselijkheid en braken behooren tot de meest gewone symptomen van de zwangerschap. Men neemt alle graden waar van een braken 's morgens bij het opstaan tot het uitbraken den geheelen dag van alles, ieder slokje water, dat genuttigd wordt.

Waartoe moeten wij echter het braken der zwangeren rekenen? Tot een physiologisch verschijnsel, evenals b.v. het grooter worden van de baarmoeder, of tot een pathologisch verschijnsel, zooals de zwangerschapsintoxicatie is?

Over de beteekenis van het braken der zwangeren gelden verschillende opvattingen. De één ziet er een eenvoudig gevolg van hersenanaemie in, de ander een symptoom van intoxicatie, een derde acht zenuwinvloeden, hysterie, angst van beteekenis. De hyperemesis acht wel iedereen een pathologisch verschijnsel, volgens WINTER voornamelijk berustend op angst en dergelijken, volgens anderen inderdaad een intoxicatieverschijnsel. Deze laatsten vatten de hyperemesis en de eclampsie als min of meer gelijksoortige ziekten op, en volgens deze redeneering zou men eigenlijk ook de emesis als een zeer lichte graad van intoxicatie moeten beschouwen. Of dit juist is, betwijfel ik.

Indien de emesis of hyperemesis iets met de zwangerschapsintoxicatie heeft te maken, dan moeten patiënten, die veel last van het braken in de eerste maanden van de zwangerschap gehad hebben, ook een veel grootere kans op een zwangerschapsnier hebben dan degenen, die hiervan geen last hebben gehad.

Niets is nu echter minder waar. Als men een patiënte met een echte zwangerschapsintoxicatie vraagt, hoeveel keer zij in de eerste maanden van de graviditeit heeft moeten overgeven en of de misselijkheid erg was, dan krijgt men in den regel te hooren, dat zij in het geheel niet gebraakt heeft, en zich juist zoo goed

gevoelde in het begin der zwangerschap. Om het in cijfers uit te drukken:

- 70 % hebben niet gebraakt en zijn niet misselijk geweest;
- 20 % zijn een klein beetje misselijk geweest;
- 10 % hebben eenige keeren gebraakt.

Deze cijfers zijn geheel anders, dan die, welke men verkrijgt, wanneer men bij geheel gezonde gravidæ hetzelfde nagaat: de meeste gezonde gravidæ hebben veel meer last van de emesis, en, mij dunkt, op grond van deze feiten is men gerechtigd aan te nemen, dat de emesis aetiologisch niets met de zwangerschaps-intoxicatie te maken heeft. Evenmin de hyperemesis; alleen indien een grávida zeer langen tijd aan een heftige hyperemesis lijdt, dan zal zij op den duur en secundair *wel* vergiftigd kunnen worden, maar dan komen wij, zooals wij in 't vervolg van dit proefschrift zullen zien, onder andere omstandigheden.

Wat zijn de waarden van het ureumgehalte van het bloed bij aan emesis lijdende patiënten?

In het algemeen blijken deze hooger te zijn dan bij niet brakende gravidæ.

Ik vind namelijk bij patiënten met een duidelijke emesis of een hyperemesis de volgende waarden:

231	m.gr.	p.	L.
235	"	"	"
240	"	"	"
225	"	"	"
200	"	"	"
190	"	"	"
127	"	"	"

dus gemiddeld 207 m.gr. p. L.

Terwijl ik vind bij patiënten met:

een lichte emesis	Geen emesis
184 m.gr. p. L.	156 m.gr. p. L.
176 " " "	141 " " "
166 " " "	139 " " "
145 " " "	109 " " "

Gemiddeld 168 m.gr. p. L.

Gemiddeld 136 m.gr. p. L.

Geeft men nu aan emesis lijdende gravidæ peroraal hydrochloras

adrenalini, dan daalt het ureumgehalte van het bloed en vermindert de misselijkheid en het braken.

Velen zijn de meening toegedaan, dat adrenaline, als het per os gegeven wordt, geen werking heeft.

Proeven, door mij genomen, hebben daarentegen zeer waarschijnlijk gemaakt, dat het wel wordt opgenomen.

Allereerst heb ik kunnen aantoonen, dat door adrenaline per os te geven, het ureumgehalte van het bloed veranderd wordt. Nu eens treedt er een verlaging, dan weer een verhooging van het ureumgehalte op.

Ik wil hier achter elkaar de uitkomsten van deze proeven meedeelen.

Een patiënte (geval 6) met een ureumgehalte van 163 m.gr. p. L. krijgt 3 × daags 3 dr. hydrochloras adrenalini $\frac{1}{1000}$. Na één week is het ureumgehalte 195 m.gr. p. L. geworden; weglating van het adrenaline doet het weer dalen tot 154 m.gr. p. L.

Bij een andere patiënte (gev. 13) verkrijg ik door haar 3 × daags 5 dr. adrenaline te geven na één week een daling van 231 tot 158 m.gr. p. L. Nog een week later echter is het ureumgehalte weer tot 192 m.gr. p. L. gestegen; weglating van het adrenaline geeft nu een daling na één week tot 160 m.gr., na drie weken tot 142 m.gr. Nu gaf ik patiënte wederom adrenaline, nu echter slechts 3 × daags 1 druppel. Toch is één week later het ureumgehalte weer tot 244 m.gr. gestegen.

Bij patiënte (gev. 92) vind ik, na haar 3 × daags 3 druppels adrenaline gegeven te hebben, dadelijk een stijging van het ureum van 166 tot 189 m.gr. p. L.

Bij patiënte D. (gev. 106) daalt het ureumgehalte van 148 tot 122 m.gr. p. L., nadat ik haar 3 dd. 3 dr. adrenaline geef. Nadat ik haar echter 3 dd. 5 dr. ben gaan geven, zie ik het ureumgehalte van haar bloed stijgen tot 165 na 8 dagen en na 14 dagen vind ik 285 m.gr. ureum in haar bloed. Deze laatste stijging kan echter ook een andere oorzaak hebben.

Het ureumgehalte van mej. V. (gev. 113) daalt na toediening van 3 dd. 5 dr. adrenaline van 240 op 166 m.gr. p. L. Zoo ook bij mej. v. D. (gev. 114) van 242 tot 202 m.gr. p. L.

Het voorafgaande schematisch voorgesteld geeft het volgende beeld:

163 m.gr. p. L. ureum +	adr. 3 dd gtt. 3	195 m.gr. p. L. ureum
195 " " " " —	adr. 3 dd gtt. 3	154 " " " "

231 m.gr. p. L. ureum + adr. 3 dd gtt 5.	158 m.gr. p. L. ureum
158 " " " " + zelfde hoeveh.	192 " " " "
192 " " " " — zelfde hoeveh.	160 later
	142 m.gr. p. L. ureum
142 " " " " + adr. 3 dd gtt. 1	244 " " " "
166 " " " " + adr. 3 dd gtt. 3	189 " " " "
148 " " " " + adr. 3 dd gtt. 3	122 " " " "
122 " " " " + adr. 3 dd gtt. 5	165 " " " "
165 " " " " + zelfde hoeveh.	285 " " " "
240 " " " " + adr. 3 dd gtt. 5	166 " " " "
242 " " " " + adr. 3 dd gtt. 5	202 " " " "

Als verdere bewijzen voor de werking van het adrenaline bij perorale toediening kan ik de volgende klinische waarnemingen aanvoeren.

Mej. S. (gev. 15) klaagt sinds de geboorte van haar kindje over te profuse en frequente menstruaties. Door patiënte dagelijks 3 dd. 3 dr. adrenaline te laten innemen, lukt het mij deze menstuatiestoornis zoodanig te genezen, dat zij nu iedere 24 dagen vier dagen normaal menstrueert.

Mej. D. (gev. 47) heeft op haar 16e jaar voor het eerst de menstruaties gekregen. Den eersten tijd kwam er slechts zeer weinig bloed. Daarna echter is zij steeds blijven vloeien, zonder dat zij goed kon bemerken, wat nu vloeien en wat menstrueeren was. Het vloeien is niet sterk doch constant. Door deze patiënte adrenaline te geven, ben ik in staat geweest haar normaal om de 4 weken te laten menstrueeren. Tusschen de menstruaties in verliest zij nu in het geheel geen bloed meer.

Mej. W. (gev. 87) menstrueerde om de twee tot twee en een halve week gedurende vier dagen. Zij verloor dan telkens nogal veel bloed. Door haar adrenaline te laten gebruiken is de cyclus normaal geworden, evenals het bloedverlies.

Mej. D. (gev. 106) heeft sinds 7 maanden een amenorrhoe. Nadat ik haar 16 dagen lang adrenaline heb laten gebruiken treedt de menstruatie op.

Mej. E. (gev. 121) menstrueert om de twee weken gedurende 6 dagen. Nadat patiënte geregeld adrenaline gebruikt, treedt de menstruatie om de 4 weken op en verliest zij een normale hoeveelheid bloed.

Zoo is het mij ook gelukt, eenige gravidæ van een heftige graad van emesis te genezen, door hun een kleine hoeveelheid adrenaline per os te laten gebruiken.

Nu ik dus zie, dat het ureumgehalte van het bloed door adrenaline per os is te beïnvloeden en dat ook sommige menstruatiestoornissen hierdoor te genezen zijn, moet ik wel aannemen, dat het adrenaline per os gegeven in het lichaam wordt opgenomen.

In overeenstemming daarmee zijn de resultaten van ASCHNER en PISK¹⁾, die vinden, dat een dosis van 3 à 4 c.c. adrenaline $\frac{1}{1000}$ peroraal gegeven een bloeddrukstijgende werking heeft.

Adrenaline geeft een stijging van de eiwitstofwisseling met een vermeerderde stikstofuitscheiding, zooals EPPINGER, FALTA, RUDINGER en UNDERHILL bewezen hebben. Zelfs zeer kleine hoeveelheden adrenaline kunnen een stijging van de grondstofwisseling veroorzaken. Deze stijging van de grondstofwisseling is ook bij perorale toediening vastgesteld²⁾.

Er is mij dus gebleken, dat adrenaline-toediening per os in kleine hoeveelheden het ureumgehalte van het bloed kan veranderen. Maar merkwaardig is hierbij, dat er niet constant een daling of een stijging hiervan optreedt, doch nu eens een daling dan weer een stijging. In mijn gevallen heb ik door adrenaline te geven geconstateerd:

òf een blijvende daling van het ureumgehalte,

òf een daling, gevolgd door een stijging van het ureumgehalte,

òf direct een stijging van het ureumgehalte.

Nooit echter heb ik na een stijging van de ureumwaarde een daling zien optreden.

Nu is het bekend, dat injectie van adrenaline in kleine dosis een werking kan hebben, die tegenovergesteld is aan de werking van een grotere hoeveelheid. Zoo ziet BAUER³⁾ bij het dier-experiment, dat zeer kleine hoeveelheden adrenaline

1) Klin. Wochenschr. 1924. No. 28.

2) Kylin. Klin. Wochenschr. 1925. No. 11. blz. 501.

3) Arch. f. exp. pathol. u. Pharmacol. Bd. 84, blz. 33.

intraveneus toegediend, een daling van den bloeddruk veroorzaken. Ook bij menschen bij subcutaneinjectie kan hij dit waarnemen.

WEINBERG, HEPNER en CORVENKA vinden, dat perorale toediening van kleine hoeveelheden adrenaline een bloeddrukdaling, doch tevens ook een daling van den bloedsuikerspiegel geeft.

KYLIN ¹⁾ heeft gevonden, dat injectie van een hoeveelheid adrenaline, die meestal hyperglycaemie veroorzaakt, bij sommige patiënten een daling van den bloedsuikerspiegel, of eerst een daling en daarna een stijging hiervan veroorzaakt.

Het is dus in overeenstemming met wat ook anderen vinden, dat ik bij perorale toediening van adrenaline nu eens een daling dan weer een stijging van het bloedureum vind.

Hoe het echter komt, dat adrenaline een andere werking kan hebben al naar gelang van de hoeveelheid en van de wijze van toediening, is een tweede. BAUER ²⁾ verklaart het als volgt.

Hij gaat uit van de interessante eigenaardigheid, dat bij het dier-experiment subcutane adrenaline-injecties in het algemeen geen bloeddrukstijging veroorzaken, zelfs niet als zeer hoge doses gebruikt worden, terwijl zelfs veel geringere adrenaline-hoeveelheden subcutaan geïnjectieerd de koolhydraatstofwisseling beïnvloeden en een hyperglycaemie geven. De oorzaak hiervoor ligt hierin, dat het adrenaline tengevolge van de locale vaatcontracties uit de subcutis slechts zeer langzaam wordt geresorbeerd en de „Konzentrationsschwellenwert” van het adrenaline in het bloed voor de koolhydraatwerking lager ligt dan voor de werking op den bloeddruk. Bij menschen zijn deze „Schwellenwerte” absoluut en in verhouding tot elkaar verschillend.

Hierdoor is dus wel te verwachten, dat de werking van het adrenaline bij subcutane injecties een andere zal zijn dan bij perorale toediening, zonder dat men daaruit mag concludeeren, dat het adrenaline bij perorale toediening niet opgenomen wordt en niet werkt.

De bloeddrukstijgende werking van het adrenaline wordt gegeven door de contractie van de periphere vaten, vooral van het splanchnicusgebied.

FALTA ³⁾ zegt verder, dat injecties van minimale hoeveelheden

1) Klin. Wochenschr. 1925. No. 11. blz. 501.

2) Innere Sekretion. Verlag v. Julius Springer 1927.

3) Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Handbuch der inneren Medizin.

adrenaline een verwijding van de niervaten veroorzaken; terwijl BAUER aangeeft, dat injecties van adrenaline de niervaten vernauwen.

BAUER geeft eveneens aan, dat door adrenaline de bijniervaten verwijd worden ¹⁾, terwijl het zuurstof verbruik toeneemt²⁾, zoodat dus waarschijnlijk meer adrenaline gevormd en afgeleverd zal worden.

Wij keeren tot ons punt van uitgang terug. Wij zagen, dat adrenaline duidelijk invloed heeft op emesis en hyperemesis. Dit feit voert tot een andere verklaring van deze verschijnselen dan de tot nu toe aangenomene. Ik duidde deze boven reeds even aan. Over de mogelijkheid, dat de intoxicatie der graviditeit de oorzaak zou zijn, spraken wij reeds uitvoeriger: deze opvatting meende ik te moeten verwerpen. Maar daarnaast wordt door velen de hersenanaemie naar voor gebracht, die ontstaat, doordat het bloed 's ochtends bij het opstaan der vrouw in het ook reeds in het begin der zwangerschap zeer veranderde, hier en daar variceus uitgezette vaatgebied van den buik zakt: vooral SCHAEFFER heeft hierop gewezen.

Bij patiënten met sterkere enteroptose kan men het verschijnsel van braken ook buiten de zwangerschap waarnemen. Deze patiënten zouden dan ook tijdens de graviditeit meer last van de emesis hebben dan andere gravidæ ³⁾. Volgens mij mag de misselijkheid, waarvan deze patiënten met enteroptose ook buiten de zwangerschap bij het opstaan last hebben, niet zonder meer aan de enteroptose als zoodanig worden toegeschreven. Het zal b.v. in het geheel niet onmogelijk zijn, dat patiënten met enteroptose ook een dusdanig slappe vaatwand hebben, dat daardoor bij het opstaan te veel bloed in het vaatgebied van den buik zakt. Dan hebben wij bij haar dus precies hetzelfde als bij de gravidæ.

Als praedisponerend moment voor de emesis wordt verder een maag, die ook in gewone tijden zeer prikkelbaar is, aangenomen.

De eerste vraag, die wij ons bij dit alles nu stellen moeten, is: hoe komt het, dat de emesis reeds in de derde of vierde maand der graviditeit verdwijnt, terwijl het vaatgebied van den uterus toch doorlopend grooter wordt. Volgens PINARD is in 72% der

1) NEUMAN, Journ. of Physiol. Vol. 45, blz. 188.

2) WERTHEIMER, Pflügers. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 196. blz. 412.

3) FREUND, D. med. W. 1907.

gevallen de misselijkheid na de vierde maand zoo goed als geheel verdwenen. Men redeneert nu, dat het organisme tegen dien tijd aan de verandering, die het vaatgebied ondergaan heeft, gewend is, hoewel deze verandering van het vaatgebied steeds grooter wordt, of men redeneert, dat de grootere spanning in den buik gunstig werkt.

De voorstanders van de eerste dezer twee opvattingen nemen dus klaarblijkelijk aan, dat het vergroote vaatgebied niet alleen de oorzaak is, doch dat daarbij ook een ander moment, dat zij met „het organisme” aanduiden, van belang is. De tweede verklaring lijkt wel zeer gezocht: was de te lage spanning in den buik een belangrijk moment, dan moet men zich afvragen, waarom er nu in de zwangerschap een grootere spanning in den buik noodig is, om te voorkomen, dat een gravida braakt.

Dat andere momenten, zooals enteroptose en een prikkelbare maag, praedisponerende momenten voor de emesis zijn, is voor de hand liggend, maar of deze praedispositie door de enteroptose en de prikkelbare maag dan wel door de constitutie, waar zij bij behooren, wordt gegeven, is moeilijker uit te maken. Doch dit daar gelaten: het lijkt mij, dat al mag aangenomen worden, dat de emesis door hersenanaemie gegeven wordt, daarom toch nog niet bewezen is, dat deze hersenanaemie in het vergroote vaatgebied van den uterus zijn oorzaak vindt. Immers, en dit is in casu een belangrijk feit, het vaatgebied van den uterus wordt langzamerhand grooter, terwijl de misselijkheid hiermede absoluut niet parallel gaat. De misselijkheid treedt reeds in de allereerste weken op, wanneer de veranderingen in den uterus nog zoo moeilijk waarneembaar zijn, dat niet alleen bij geopenden buik maar ook bij geopenden uterus de graviditeit nog over het hoofd gezien kan worden. En juist tegen den tijd, dat het vaatgebied flink vergroot begint te worden, houdt het braken weer op! Juister lijkt mij dan ook de verklaring niet hierin te willen zoeken, maar veeleer in datgene, waarvan wij den grooten invloed op den toestand in de zwangerschap in het voorafgaande hebben leeren kennen, namelijk in de veranderde interne secretie. Hierdoor kan de tonus van de bloedvaatwanden van het splanchnicusgebied verminderd worden, waardoor dan de 's ochtends optredende hersenanaemie zeer gemakkelijk verklaard kan worden, zonder dat men hierbij de verandering van het vaatgebied in den uterus te hulp behoeft te roepen.

Waardoor ten slotte deze tonusvermindering in het splanchnicusgebied veroorzaakt wordt, is moeilijk met zekerheid uit te maken. Eenige feiten wijzen echter in de richting van een minder krachtig werkende bijnier.

Deze feiten zijn de volgende:

FALTA, BREITNER en BAUER geven allen in hun boek over de interne secretie aan, dat bij den morbus Basedowi dikwijls een hypoplasie van het merg en de schors van de bijnier wordt gevonden. In de graviditeit hebben wij een hyperfunctie van de schildklier, eveneens een vergrooting van de schors van de bijnier. De mogelijkheid blijft dus bestaan, dat het merg van de bijnier min of meer in zijn werking wordt geremd.

MAHNERT ¹⁾ meent, dat de bijnieren in de graviditeit in een uitputtingstoestand verkeeren. De emesis is verbonden met een hypaciditeit van de maag, wat men bij een tekort aan adrenaline ook vindt. In de graviditeit treden pigmentaties van de huid op, die GROSSMANN en SCHÖNBERG ²⁾ opvatten als een gevolg van hypopunctie der bijnieren. Ook de pigmentaties, die bij morbus Basedowi kunnen optreden, worden door sommige onderzoekers verklaard door een hypofunctie van de bijnier. En eindelijk, het is mij bij herhaling gelukt, aan emesis lijdende patiënten te genezen door toediening van adrenaline.

Ik erken, dat het mogelijk is, dat dit laatst bedoelde resultaat niet direct afhankelijk is van de substitutietherapie, en dat bijvoorbeeld het adrenaline ook door plaatselijk op den maagwand te werken het braken kan doen verdwijnen, maar in verband met de boven gegeven overwegingen en feiten, bestaat toch ook de mogelijkheid, dat het werkelijk de versterking van de bijnierwerking, de vermeerderde adrenalinewerking direct is, die nu van beteekenis is. Ofschoon het dus misschien nog niet bewezen te achten is, meen ik toch op de mogelijkheid te mogen wijzen, dat een minder krachtig werkende bijnier, die gegeven wordt door de hyperthyreoïdie, de oorzaak van den slechten vaattonus kan zijn. Ten overvloede is hiermee in overeenstemming, dat blijkbaar de hyperthyreoïdie een grooten invloed op het braken heeft, zooals mij gebleken is, doordat ik bij eenigen van mijn patiënten door thyreoïdea-toediening een emesis tevoorschijn geroepen heb. En dit feit eenmaal gegeven, wordt het

1) A. f. G. Bd. 110.

2) Zeitschr. f. G. u. G. Bd. 93.

waarschijnlijk, dat alle momenten die een hyperthyreoïdie kunnen versterken, de emesis ook zullen verergeren, zoodat er een hyperemesis uit wordt. Als zoodanig wil ik vooral wijzen op psychische momenten, zooals den angst om te braken, omdat deze angst voor het braken als een van de hoofdoorzaken wordt aangenomen, die de emesis tot een hyperemesis maakt.

Overigens moet men wel voor oogen houden, dat de hersenanaemie, waardoor het braken zou optreden, niet bewezen is. Indien werkelijk een hersenanaemie bij het opstaan optrad, en de gravidæ daardoor zouden gaan braken, zouden deze gravidæ allicht ook last moeten hebben van duizeligheid, sterretjes zien, oorsuizen en dergelijke symptomen van hersenanaemie. Ook is het zonder meer niet te begrijpen, waarom de hersenanaemie geringer moet worden, als in bed het ontbijt genuttigd is.

Aan den anderen kant is het in het geheel nog niet bekend, wat de oorzaak van het braken bij een tekort aan adrenaline is, evenmin waarom sommige patiënten met morbus Basedowi gekweld worden door onstilbaar braken. In ieder geval lijkt het mij echter juister de eigenlijke oorzaak van de emesis in een verandering van de interne secretie te zoeken, dan in het veranderde vaatgebied van den buik.

Indien een heftige hyperemesis langen tijd bestaat, raakt de patiënte langzamerhand geïntoxiceerd. Deze intoxicatie wordt ten deele gegeven door de stofwisselingsstoornis, die direct van het braken afhankelijk is. Doch hierbij komen ook de verschijnselen van een intoxicatie, die voor de hyperemesis specifiek is en die nooit gevonden worden bij niet-zwangeren, die even heftig braken. Ik doel hier speciaal op de acute gele leveratrophie. Deze is niet te verklaren door het braken alleen; algemeen wordt aangenomen, dat de zwangerschapstoxinen hiervan de oorzaak zijn. Daardoor zijn sommigen er ook toe gekomen, om ook de hyperemesis zelf als een zwangerschapstoxicatietoestand te beschouwen. Door mijn onderzoekingen over het bloedureum nu is deze vergiftiging gemakkelijk te begrijpen. Immers wij zagen, dat een grvida met hyperemesis een te hoog ureumgehalte in het bloed heeft. In het volgende hoofdstuk zal ik aangeven, dat gravidæ met een voor de zwangerschap te hoog ureumgehalte gevaar loopen door de zwangerschapstoxinen vergiftigd te worden. Een grvida met hyperemesis, die ook een te hoog ureumgehalte heeft

loopt dus ook dit gevaar. Dit wil echter niet zeggen, dat bij beiden door dezelfde oorzaak het ureumgehalte te hoog is. Integendeel, terwijl een goede hyperthyreoïdie juist de emesis veroorzaakt, wordt de zwangerschapsintoxicatie veroorzaakt door een te geringe hyperthyreoïdie. Terwijl verder toediening van adrenaline bij de brakende gravida het ureumgehalte verlaagt, wordt dit bij de geïntoxiceerde door adrenaline juist verhoogd: *De zwangerschapsintoxicatie en de hyperemesis zijn dus aetiologisch elkanders antipoden.*

Therapie.

Zooals ik in het bovenstaande aangaf, is mij dus gebleken, dat adrenaline de emesis kan genezen.

Dit adrenaline kan per os gegeven worden. De dosis, die gegeven moet worden, ligt tusschen $3 \times$ daags 1 en $3 \times$ daags 5 druppels. Bij de behandeling moet steeds rekening gehouden worden met den ernst van het geval.

Ook moet steeds het ureumgehalte van het bloed bepaald worden. Immers, wij zagen, dat de bloedureumbepaling bij een brakende gravida waarden aangeeft, die voor de zwangerschap nogal hoog te achten zijn, en tevens, dat door de behandeling, tegelijk met het verdwijnen van de misselijkheid, het ureumgehalte daalt. Zou men nu echter te veel adrenaline gaan geven, dan kan er — en dat constateerde ik — na de daling weer een stijging van het ureumgehalte optreden, en deze stijging moet natuurlijk vermeden worden. Daarom moet steeds zoo weinig mogelijk adrenaline gegeven worden, en is het zeer wenschelijk voortdurend het ureumgehalte van het bloed te controleren. De volgende ziektegeschiedenissen lichten een en ander toe.

Patiënte D. (geval 122) heeft een zeer ernstigen graad van hyperemesis. Sinds drie weken kan zij haast niets inhouden. Zij wordt daarom naar het ziekenhuis overgebracht. Bij onderzoek ziet zij er zeer slecht uit. De huidturgor is zeer gering, de huid kan in groote plooien tusschen de vingers worden opgenomen. Het gelaat is ingevallen, de geheele gelaatsuitdrukking lijkt het meest op een zeer zwaar zieke, uitgeputte patiënte. De pols is zwak met een frequentie van 104 slagen per minuut, de temperatuur is rectaal 37.8. Patiënte wordt op een absoluut vloeibaar diët gesteld, om allereerst een indruk te krijgen omtrent den ernst van het geval. Hoewel zij zich, sinds zij in het ziekenhuis is,

veel rustiger gevoelt, kan zij toch eigenlijk niets inhouden.

Ik geef haar nu $2 \times \frac{1}{4}$ c.c. adrenaline subcutaan, met het gevolg, dat den volgenden dag het braken duidelijk verminderd is. Patiënte drinkt nu 2 à 3 liter karnemelk met suiker per dag. Langzamerhand wordt het braken steeds minder, de eetlust vermeerderd echter weinig. Het is daardoor haast onmogelijk patiënte meer te doen gebruiken. Het ureumgehalte van het bloed is intusschen van 161 m.gr. p. L. tot 146 m.gr. p. L. gedaald.

Om den eetlust wat op te wekken, geef ik patiënte een injectie van 10 E insuline. Dit heeft gelukkig het gewenschte gevolg. Patiënte gaat nu veel beter eten, zoodat na 1 week de insuline-injecties weer kunnen worden gestaakt. Zij komt nu tot $2\frac{1}{2}$ K.G. per week in gewicht aan. De adrenaline laat ik patiënte nu verder peroraal toedienen en wel 3 d.d. 5 druppels. Langzamerhand wordt ook dit verminderd en zoo kan patiënte na 5 weken weer geheel aangesterkt en gezond naar huis gaan. Den eersten tijd zal zij thuis ook nog een beetje adrenaline blijven nemen.

Patiënte V. (geval 113) is 6 weken gravida, voor de eerste maal. Sinds 2 weken kan zij, volgens haar zeggen, niets meer inhouden. Ze braakt ongeveer al haar eten en drinken uit. Daarbij voelt ze zich erg achteruit gaan, en is niet meer in staat haar werk te verrichten. Het gynaecologisch onderzoek geeft geen afwijkingen. De ontlasting is traag. Het ureumgehalte is 240 m.gr. p. L.

Ze krijgt nu 3 d.d. 3 druppels adrenaline. Ik laat haar verder geheel vrij in haar diëet, geef haar geen voorschrift hierover mede. Patiënte wordt niet in het ziekenhuis opgenomen. Na 6 dagen komt ze terug. Het braken is veel verminderd, doch nog geenszins opgehouden. Het ureumgehalte is gedaald tot 166 m.gr. p. L. Daar ik bij een vorige patiënte gemerkt had, dat bij voortgezet adrenaline-gebruik ineens het ureumgehalte kan gaan stijgen, gaf ik de patiënte behalve de adrenaline nog 200 m.gr. thyreoidea-extract mede. Vier dagen later (dus 10 dagen na het begin der behandeling) is het braken ongeveer geheel opgehouden.

Op den 13den dag van de behandeling is het ureumgehalte tot 145 m.gr. p. L. gedaald. De patiënte voelt zich goed, eet goed, braakt in het geheel niet meer en kan weer haar werk verrichten. Nu verminder ik de adrenaline-dosis tot 3 d.d. 1 druppel. Eén week later komt de patiënte nog eens vertellen, dat alles goed blijft gaan. Het ureumgehalte is gedaald tot 109 m.gr. p. L.

Hier is dus een betrekkelijk ernstige hyperemesis genezen, alleen door adrenaline te geven en zonder bepaald diët. De behandeling ging niet vergezeld van een grooten vochttoevoer, noch met rust, noch met opname in een ziekenhuis. De patiënte bleef thuis in haar huishouden. Het braken was reeds de vierde week der graviditeit begonnen en was 10 dagen na het begin der behandeling geheel verdwenen, d.i. ongeveer in de achtste week der zwangerschap. Het kan dan ook bijna niet anders, of werkelijk door de therapie is de patiënte genezen.

Een andere patiënte (geval 13) krijgt vanwege een abortus imminens sinds eenigen tijd 600 m.gr. thyreoïdea-extract per dag. Zij wordt nu echter misselijk en braakt eenige keeren per dag. Het ureumgehalte is 231 m.gr. p. L.

Ik geef haar nu behalve de 600 m.gr. thyreoïdea 3 d.d. 5 dr. adrenaline. De misselijkheid en het braken zijn na 1 dag verdwenen. Na een week is het ureum-gehalte 158 m.gr. p. L.

Daar ik destijds nog niet ondervonden had, dat een te groote dosis adrenaline het ureumgehalte weer kon doen stijgen, ging ik met de toediening van adrenaline onveranderd door. Een week later echter merkte ik tot mijn schrik, dat het ureumgehalte tot 192 m.gr. p. L. was gestegen. Ik redeneerde toen, dat een dergelijke stijging bij dagelijksche toediening van vrij groote doses thyreoïdeasecreet waarschijnlijk niet zou berusten op een te kort aan thyreoïdea, en dat ik dus naar een andere oorzaak moest omzien. En het ligt voor de hand deze in het adrenaline te zoeken. Dit gaf ik dus verder niet, en onmiddellijk zag ik toen het ureum weer dalen tot 142 m.gr. p. L.

Men ziet, dat in dit geval ook weer misselijkheid en braken *dadelijk* na het gebruik van adrenaline weer verdwijnen, weer zonder dat er eenige andere therapie wordt toegepast.

Nog bij 2 andere patiënten (geval 93 en 106), die respectievelijk 400 m.gr. en 200 m.gr. thyreoïdea-extract kregen, kon ik de misselijkheid, die hierdoor ontstaan was, prompt door 3 d.d. 3 dr. adrenaline te geven genezen.

Voorts heb ik nog bij 9 patiënten, die een lichten graad van hyperemesis hadden, adrenaline gegeven: ook bij deze weer één week lang 3 d.d. 3 dr. Alle zijn in 1—3 dagen van de misselijkheid genezen. Na een week waren 3 dr. adrenaline voldoende om dit goede succes te onderhouden. Na 2 tot 3 weken kon het adrenaline geheel weggelaten worden.

Uit bovenstaande gevallen blijkt dus ten duidelijkste de goede werking van het adrenaline per os.

Bij de lichte graden van hyperemesis geeft het adrenaline oogenblikkelijk succes. Bij de ergere graden kan het iets langer duren, voordat volkomen succes bereikt is.

Bij het nalezen der literatuur is mij, zooals meestal gebeurt, gebleken, dat het geven van adrenaline bij hyperemesis niets nieuws is, en dat het middel reeds vroeger gegeven is, maar voor zoover ik kan nagaan, nooit op bovenaangegeven gronden. Toch geven de bedoelde aanbevelingen mij nu een welkome steun en een aansporing om op den ingeslagen weg voort te gaan.

De eerste ervaringen zijn van BOSSI, REBOUDI, ZANFROGNINI, SILVESTRI en CHIDICHIMO in het begin van deze eeuw. Zij allen zijn zeer enthousiast over de snelle en gemakkelijke wijze, waarop zelfs zeer ernstige graden van hyperemesis door adrenaline-toediening genezen.

Waarom, ondanks deze goede successen deze therapie toch geen algemeenen ingang gevonden heeft, is mij niet duidelijk, te meer daar ik nergens een publicatie heb kunnen vinden, waarin deze therapie werd bestreden.

REBOUDI geeft o.a. een uitvoerige beschrijving van een zeer ernstig geval van hyperemesis, dat na adrenaline-toediening genezen is ¹⁾. Deze patiënte kreeg hij onder behandeling, toen zij 3 maanden gravida was. De patiënte braakte sinds 2 maanden alles uit. Er was in dien tijd al het mogelijke gedaan om het braken te bestrijden, zooals drinkkuren, reinigings- en voedingsclysmata, verdoovingsmiddelen, enz. Niets had tot nog toe geholpen. Eindelijk werd besloten een abortus te laten opwekken en hiervoor werd REBOUDI als operateur gehaald. De algemeene toestand van de patiënte was de volgende: een jonge vrouw, die er bleek en lijdend uitziet, met moede, diepliggende oogen. De zichtbare slijmvliezen zijn lichtrose gekleurd. Ze ligt geheel passief op den rug te bed, terwijl al haar spieren geheel verslapt zijn. De patiënte gedraagt zich tegenover de omgeving geheel onverschillig, antwoordt met tegenzin en moeite op de haar gestelde vragen. Zij is zeer dorstig, vraagt dan ook herhaaldelijk wat te drinken, hoewel het gedronkene dadelijk weer wordt uitgebraakt. Bij onderzoek zijn geen organische afwijkingen te vinden.

1) Zentr. f. Gyn. 1909, blz. 1527.

Longen normaal, hart geen afwijkingen, alleen zwakke harttonen en aan de punt een zacht anorganisch geruisch. De pols is klein en zwak, de frequentie 124. De buik is opgezet, gespannen en licht drukpijnlijk. Lever en milt geen afwijkingen. De hoeveelheid urine is gering, 925 gr. per 24 uur, S.G. 1021, spoortje eiwit, geen suiker. De temperatuur is 36.8°.

Gynaecologisch is er een normale uterus gravidus van 3 maanden te voelen.

Nu geeft REBOUDI behalve de voedingsclysmata 20 druppels adrenaline $\frac{1}{1000}$ PARKE DAVIS per dag.

Reeds den 2den dag verdwijnt het onstilbare braken, den 3den dag kan patiënte reeds een weinig voedsel per os tot zich nemen. Op den 6den dag is het braken eigenlijk geheel opgehouden en kan patiënte weer voldoende voedsel tot zich nemen.

Na 11 dagen kan de dagelijksche adrenaline-dosis tot op 10 druppels worden ingekrompen. Patiënte bloeit op, eet goed, gaat zich weer uitstekend voelen. Den twintigsten dag wordt het adrenaline geheel weggelaten. Twee weken later gaat zij echter weer een beetje braken. Dadelijk worden weer 10 druppels adrenaline per dag gegeven, waarop de misselijkheid weer dadelijk verdwijnt. In een onderschrift besluit REBOUDI: enkele kubieke centimeters adrenaline-oplossing zijn in staat geweest in enkele dagen het onstilbare braken te genezen, dat sinds twee maanden bestaan had en het leven van een zwanger organisme bedreigde.

Terwijl iedere kuur zonder gevolg bleef en als uiterste redmiddel het onderbreken van de zwangerschap niet te omgaan scheen, bracht het adrenaline genezing.

De therapie, die tot nog toe in de Leidsche kliniek bij hyperemesis wordt toegepast, bestaat, zooals men in het leerboek van professor VAN DER HOEVEN vindt, uit: verwijdering van de patiënte uit haar omgeving, absolute bedrust en ontlediging van den darm. Physiologische keukenzout-oplossing-injecties, onderhuids of als permanent clysmata, totdat de maag weer wat inhoudt; daarna absoluut melkdiët of eerst alleen water. En, daar de prikkelbaarheid van het zenuwstelsel, speciaal van het braakcentrum, zoo een groote rol speelt, alles ondersteund door in den aanvang grootere, doch wegens het gevaar van narcotica bij inanitie nooit vrij groote doses morphine. Krijgt men echter patiënte eerder onder behandeling, dan voeren gewoonlijk bedrust en melkdiët direct al tot het doel.

Met deze therapie komt men zoo goed als altijd tot zijn doel. Een abortus is voor deze afwijking in de laatste twintig jaren hier niet meer opgewekt. Het groote voordeel van de adrenalinetherapie daar tegenover is echter, dat deze veel gemakkelijker de genezing brengt. De patiënte behoeft niet naar een ziekenhuis overgebracht te worden, absolute bedrust is niet noodzakelijk, het melkdiët behoeft niet te worden toegepast.

Slechts enkele druppels adrenaline moeten worden ingenomen en de hyperemesis is genezen.

Voor de emesis raadt Prof. VAN DER HOEVEN aan, het ontbijt te bed te gebruiken. Verder inwendig orexine, om den eetlust op te wekken, terwijl bij sommigen 3 $\times$ daags 5 druppels somnifen na den maaltijd ook een goede werking heeft.

Door in deze gevallen den patiënten adrenaline te geven, kunnen zij, als zij vroeg genoeg op zijn, met hun man samen aan tafel het ontbijt gebruiken.

HOOFDSTUK IV

ZWANGERSCHAPSINTOXICATIE

Over de oorzaak van de zwangerschapsintoxicatie bestaan vele theorieën. Vrij algemeen wordt tegenwoordig aangenomen, dat de placenta zwangerschapstoxinen aan het moederlijke bloed geeft; waar deze zwangerschapstoxinen ontstaan en waaruit zij bestaan, is niet goed bekend. Naast de opvatting, dat zij direct in de placenta ontstaan, staat die, welke aanneemt, dat het de stofwisselingsslakken van het ei zijn. Waaruit echter deze stofwisselingsslakken bestaan en wat er in de placenta mee gebeurt, is weer niet bekend. Ik wil op deze en dergelijke opvattingen hier niet nader ingaan. Zij zijn algemeen bekend.

Naast deze opvattingen echter, wil ik een andere opstellen.

In het tweede hoofdstuk van dit proefschrift heb ik besproken, dat in de graviditeit een verlaging van het bloedureum plaats vindt. Deze verlaging vindt haar oorzaak in den toestand, waarin de nier verkeert, tengevolge waarvan deze het ureum verder dan anders uit het bloed kan verwijderen, de nier wordt tegenover het ureum opgezweept, en deze toestand van de nier wordt, zooals wij zagen, waarschijnlijk door de hyperfunctie van de glandula thyreoïdea gegeven.

De nier verkeert dus in een toestand, waarin haar functie wordt opgezweept. Het effect daarvan ten opzichte van het ureum bespreken wij reeds. Maar het ligt voor de hand, dat een dergelijke stimuleering van de functie van een orgaan niet beperkt blijft tot een onderdeel der functie, in casu alleen de uitscheiding van het ureum, maar dat meerdere onderdeelen der functie aangezet worden. Nu de nier dus in een dergelijke grootere prikkelingstoestand gebracht is, wordt het waarschijnlijk, dat behalve het ureum ook verschillende andere stoffen verder dan anders worden uitgescheiden. Inderdaad is bekend, dat ook de drempel voor glycose verlaagd is, waardoor in de

graviditeit de renale glycosurie optreedt. Deze feiten gegeven, wordt het zeer wel mogelijk, dat ook de stofwisselingsproducten, en daarmee dan ook de zwangerschapstoxinen, nu verder worden uitgescheiden: dat is tot een lagere grens dan zonder de hyperthyreoïdie. Men krijgt dan dus in de graviditeit een verdergaande uitscheiding van verschillende giftige stoffen, en daaraan heeft het moederlijke lichaam het dan te danken, dat het niet vergiftigd wordt, alhoewel de toevoer van afgewerkte stofwisselingsproducten groter is.

Verkeert de nier echter niet in dezen zoo noodigen prikkelings-toestand, dan zal de grenswaarde tot waartoe de stofwisselings-slakken verwijderd worden, hooger blijven en zullen dus veel meer stofwisselingsslakken in het bloed achterblijven; de giftigheidstoestand van het bloed zal dan dus hooger zijn en de organen zullen vergiftigd worden.

Daar de prikkelingstoestand van de nier, zooals wij gezien hebben, afhangt van den graad der hyperthyreoïdie, zal deze dus, bij overigens gezonde organen en gelijke omstandigheden, den giftigheidstoestand bepalen.

Is door een te geringe hyperthyreoïdie de giftigheidstoestand van het lichaam eenmaal hooger geworden, dan zal het tot vergiftiging der organen kunnen komen. Of het echter zoover komt, en of deze vergiftiging zoo sterk wordt, dat zij verschijnselen gaat geven, zal van verschillende bijkomstige omstandigheden afhangen. Laten wij als voorbeeld nemen een gravida met een dusdanig werkende schildklier, dat het ureumgehalte van het bloed 200 m.gr. p. L. bedraagt. De momenten, waarvan nu het al of niet ontstaan van verschijnselen van zwangerschapsintoxicatie zal afhangen, zijn, behalve de werking van de schildklier:

I. *De moederlijke organen.* Zijn deze krachtig ontwikkeld en in staat ondanks lichte beschadiging van het parenchym toch de functie, voorzoover die van hen gevraagd wordt, nog voldoende te verrichten, dan zullen er geen verschijnselen van intoxicatie aan den dag treden. Met andere woorden: konden zij meer dan van hen gevraagd werd, was hun werkbreedte groter dan noodig was, dan kon er iets af, en bleef de werking van het orgaan als geheel nog voldoende voor de behoeften. Zijn deze organen daarentegen zwak ontwikkeld of zeer gevoelig voor schadelijke invloeden, dan schiet hun functie nogal spoedig tekort. Wat de stofwisselingsorganen betreft, wil dit zeggen, dat

de omzetting der verschillende stoffen onvoldoende ver of op abnormale wijze geschiedt. Hierdoor resulteren abnormale stofwisselingsproducten, zure tusschenproducten, die door hun eigenschappen schadelijk werken op organen en organisme, en die bovendien aan de uitscheidingsorganen andere en hoogere eischen stellen, waaraan dan soms niet voldaan kan worden.

II. *De stofwisselingslakken.* Hieronder zijn te verstaan de stofwisselingsproducten der moeder en de producten van het ei. Ten eerste de hoeveelheid giften, die de moeder aldus te verwerken krijgt. Hoe meer giften, des te gemakkelijker zullen de organen ernstig geschaad kunnen worden. Eet de vrouw veel te veel en speciaal te veel eiwit, dan neemt zij alleen al hierdoor haar stofwisselingsorganen geheel in beslag. Komen hierbij nu nog de stofwisselingsproducten van het ei, dan schieten de stofwisselingsorganen te kort. Ze volbrengen de stofwisseling niet, niet ver genoeg, en zure stofwisselingsproducten blijven bestaan en ontvouwen hun werking. Ontstaan vanuit het ei meer producten dan anders, dan zal men iets dergelijks mogen verwachten. Zoo zal dus bij een tweelingzwangerschap de hoeveelheid zwangerschapsgiften, die de moeder van dezen kant te verwerken krijgt, grooter zijn dan bij de normale éénlingszwangerschap. Deze overwegingen verklaren ook het ophouden van eclampsieaanvallen na den dood van het kind (de genezing van de eclampsie na ± 10 à 12 aanvallen) en omgekeerd het voorkomen van sterke intoxicatiegraden bij krachtig gevoede vrouwen met groote kinderen, het meer voorkomen van eclampsie in bepaalde streken en bepaalde tijden van het jaar, als de levenswijs, levensomstandigheden, en de overvloed van voedingsstoffen een overvloedige voeding en dergelijke in de hand werken. Mogelijk is verder ook, dat de giftigheid van de toxinen uit het ei niet altijd dezelfde is, en dus ook van invloed kan zijn.

Het al of niet ontstaan van een intoxicatie, die verschijnselen geeft, hangt dus, nog eens gezegd, af:

I. van de werking van de schildklier,

II. van den toestand der andere, speciaal der stofwisselingsorganen van de moeder,

III. van de hoeveelheid en den aard der toxinen.

Doch in dier voege, dat als bij een overigens gezonde grvida de hyperthyreoïdie zoodanig is, dat het bloedureum tot 120 à 130 m.gr. p. L. gedaald is, men kan zeggen, dat deze vrouw niet

bloot staat aan een zwangerschapsintoxicatie, al heeft zij betrekkelijk zwakke, hoewel overigens gezonde, organen, en al moet zij aanstonds een drieling ter wereld brengen. Want nu is door de krachtige hyperthyreoïdie de giftigheidstoestand van het lichaam van de moeder zoo laag, dat zelfs de hier gemakkelijk vulnerabele organen in het geheel niet geschaad zullen worden.

Volgens deze redeneering *moet dus het ureumgehalte van het bloed bij een zwangerschapsintoxicatie hooger zijn*, dan men in de normale graviditeit behoort te vinden, en dit is werkelijk het geval.

Bij zestien vrouwen met zwangerschapsintoxicatie, voor het meerendeel vrouwen met lichte intoxicaties met niet meer dan $\frac{1}{2}$ —2 ‰ eiwit in de urine, deed ik ureumbepalingen. Niet meegeteld heb ik nu die gravidæ, die reeds binnen twee weken het kind verwachtten, daar bij dezen, zooals wij reeds zagen, physiologisch het ureumgehalte ook reeds hooger is.

Ik vond nu de volgende ureumwaarden:

532 m.gr. p. L.
450 " " "
306 " " "
273 " " "
263 " " "
253 " " "
242 " " "
240 " " "
223 " " "
218 " " "
214 " " "
202 " " "
201 " " "
186 " " "
174 " " "

Gemiddeld dus 265 m.gr. p. L., en geen enkele, ook zelfs der lichte gevallen vertoonde de lage waarden, die onder normale omstandigheden regel zijn.

Hier komt nu bij, dat KABOTH¹⁾ in staat geweest is, te bewijzen, dat bij een lichte zwangerschapsintoxicatie de stikstofuitscheiding niet gestoord is. Hieruit mogen wij dus concludereen, *dat bij de zwangerschapsintoxicatie het ureumgehalte van het bloed hooger is*

1) A. f. G. Bd. 120, blz. 104.

dan anders in de graviditeit, zonder dat dit (indien tenminste het nierweefsel door de intoxicatie nog niet te veel geschaad is) door een gestoorde stikstofuitscheiding gegeven wordt.

Bij twee mijner patiënten, wier ziektegeschiedenissen ik in het slot van dit hoofdstuk wil behandelen, heb ik dit fraai kunnen demonstreeren. Beide patiënten hebben in vorige graviditeiten bewezen, dat zij deze niet kunnen doorkomen zonder intoxicatie. Eén heeft zelfs bij het begin van onze behandeling reeds verschijnselen van een lichte intoxicatie. Bij beiden vind ik een te hoog ureumgehalte van het bloed (214 en 201 m.gr. p. L.). Bij beiden kan ik het ureumgehalte belangrijk verlagen door haar schildklier-tabletten te laten gebruiken. *Wat dus weer bewijst, dat de nier wel instaat was, het ureumgehalte op een laag peil te houden, doch dat zij daarvoor nog niet genoeg geprikkeld werd.*

Daar dus het ureumgehalte van het bloed bepaald wordt door den graad van hyperthyreoïdie, is bij gevallen van zwangerschapsintoxicatie het ureumgehalte niet te hoog geworden, toen de intoxicatie manifest werd, maar zullen wij bij deze vrouwen reeds van het begin der zwangerschap af ureumwaarden in het bloed vinden, die voor de graviditeit te hoog zijn. Hierdoor zal het mogelijk worden de zwangerschapsintoxicatie geheel te voorkomen. Daarvoor moet het ureumgehalte van de zwangere tegen de helft der graviditeit bepaald worden. Indien men het eerder bepaalt, vindt men nogal eens te hooge waarden, die hun oorzaak vinden in het nog bestaan van de emesis. Ook in de latere maanden kan hierdoor het ureumgehalte nog wel eens te hoog zijn. Differentieel-diagnostisch is het echter gemakkelijk uit te maken, of het ureumgehalte van het bloed te hoog is door een te geringe hyperfunctie van de schildklier, dan wel doordat de emesis nog niet geheel genezen is. Men behoeft hiertoe de patiënte slechts enkele dagen een kleine hoeveelheid adrenaline (3 dd. 1 à 2 dr.) te laten gebruiken. Hierna wordt wederom het bloedureum bepaald. Blijkt nu het ureumgehalte niet lager gekomen te zijn, dan kan de oorzaak hiervan aan te geringe werking van de schildklier worden toegeschreven. Immers in het vorige hoofdstuk hebben wij gezien, dat wij bij een aan emesis lijdende grvida het ureumgehalte van het bloed sterk kunnen laten dalen, wanneer wij haar slechts een weinig adrenaline laten gebruiken.

De zwangerschapsintoxicatie vindt dus haar oorzaak in een te geringe werking van de schildklier, de emesis daarentegen in

een goede hyperfunctie van de klier. De vrouwen, die in de graviditeit geïntoxiceerd raken, zullen dus waarschijnlijk betrekkelijk weinig last van emesis hebben gehad. En inderdaad van mijn 16 patiënten met zwangerschapsintoxicatie vertelden mij 11, dat zij in het geheel geen last van emesis hadden gehad. Drie waren gedurende korten tijd een beetje misselijk geweest, doch hebben niet gebraakt. Eén heeft 's avonds gespuwd en één heeft 's ochtends gespuwd. Dus slechts twee van de zestien patiënten hebben gebraakt, terwijl verreweg het grootste aantal van de gezonde gravidæ wel eenige malen in de eerste maanden der zwangerschap moet braken. Van deze twee gevallen heeft één een loslating van de placenta gehad, terwijl er slechts weinig eiwit in de urine was en het ureumgehalte van het bloed 540 m.gr. p. L. bedroeg. Een primaire nierziekte is dus in dit geval in het geheel niet onmogelijk. De andere heeft alleen 's avonds gebraakt, maar daar dit geenszins typisch is voor emesis, blijft hier de mogelijkheid open, dat het braken een andere oorzaak gehad heeft.

In cijfers uitgedrukt hebben dus van de gravidæ, die in de latere maanden eiwit in de urine vertoonden:

69 % niet gebraakt en zijn niet misselijk geweest.

19 % zijn alleen misselijk geweest.

12 % zijn misselijk geweest en hebben gebraakt.

Bij de normale gravidæ zijn deze cijfers ongeveer:

30 % niet misselijk of braken.

10 % alleen misselijk.

60 % misselijk en braken.

Opgemerkt moet worden, dat deze cijfers uitsluitend betreffen vrouwen, die hun eerste of tweede kind gekregen hebben. Multi-gravidæ hebben namelijk in het algemeen veel minder last van de emesis dan primiparae en liet ik daarom buiten beschouwing. Om vergelijking mogelijk te maken, heb ik de groep der vrouwen, die geïntoxiceerd waren, ook allen uit primiparae en secundiparae samengesteld. Het blijkt dus, dat het niet braken in de eerste maanden der zwangerschap een aanwijzing is, dat in de latere maanden zwangerschapsintoxicatie zal optreden. In overeenstemming hiermee is het volksgeloof, dat als de eerste maanden van de zwangerschap moeilijk zijn, de rest van de zwangerschap normaal verloopt.

Hoe verder de graviditeit gevorderd is, des te meer vertoonen

1) Z. f. G. u. G. 1899, blz. 34; 2 Kr. f. G. u. G. 1902; 3 l'Obstz

zich de gevallen van zwangerschapsintoxicatie. Dit is zonder meer begrijpelijk, daar hoe grooter de vrucht wordt, des te meer stofwisselingsslakken aan de moeder zullen gegeven worden.

Wat echter niet zoo zonder meer te begrijpen was, is dat in 85 % de eclamptische convulsies vlak vóór, tijdens of vlak na den partus optreden. Zoo ook vindt men dikwijls, dat zich in de laatste weken vóór den partus een lichte albuminurie gaat vertoonen. Is er reeds eenigen tijd een albuminurie, die met absoluut melkdiët stationair bleef, dan ziet men ook weer herhaaldelijk, dat juist in de laatste weken vóór de te verwachten bevaling de albuminurie ondanks het melkdiët vrij snel gaat stijgen. Deze feiten vinden hun verklaring in de omstandigheid, dat zooals ik in het tweede hoofdstuk uiteenzette, het normaal is, dat het ureumgehalte in de laatste weken vóór den partus gaat stijgen. In deze laatste weken verkeert het lichaam dus altijd in een verhoogden vergiftigingstoestand. Was vóórdien het lichaam zooveel mogelijk ontgiftigd, dus was het ureumgehalte van het bloed 120 m.gr. p. L., dan kan deze verhoogde giftigheidstoestand zonder merkbare stoornissen door het lichaam verdragen worden. Was er echter reeds vóór de physiologische stijging van het ureum een lichte symptoomlooze intoxicatie van het moederlijke organisme, dan zullen de organen nu veel sneller door de stijging van het ureum in de laatste twee weken geschaad worden. Nu zullen de verschijnselen van de zwangerschapsintoxicatie dus wel optreden. Wordt de patiënte niet geregeld gecontrôleerd, zoodat de intoxicatietoestand niet wordt opgemerkt, dan kan het nu tot eclamptische convulsies komen.

De physiologische stijging van het ureumgehalte van het bloed in de laatste twee weken vóór den partus is dus van groote beteekenis voor de verergering van den intoxicatietoestand in dezen tijd en voor het uitbreken van de eclamptische convulsies.

Wat wij boven zagen omtrent het ureumgehalte van het bloed, maakt ook begrijpelijk, dat de eclampsie in 13 % der gevallen kort na den partus optreedt. Het ureumgehalte stijgt immers na den partus nog zeer sterk. De vergiftigingstoestand van het lichaam vermeerderd dan dus ook. En al worden er nu geen zwangerschapsvergiften meer aan de moeder afgeleverd, is het toch best te begrijpen, dat door een sterke stijging van het ureumgehalte een eclampsie, die op het punt stond uit te breken manifest wordt.

Waarom zijn 75 % der eclampticae primiparae? En waarom zien wij zoo dikwijls een volgende graviditeit ongestoord verlopen?

De vrouw, die voor het eerst zwanger wordt, zal nu voor het eerst ondervinden, of haar schildklier tot hyperfunctie en hypertrophie in staat is. Is zij hiertoe niet voldoende instaat, dan zal de zwangerschapsintoxicatie hiervan het gevolg zijn. Maar al is de hyperfunctie en vergrooting niet voldoende geweest, ietwat gehypertrophiëert is de klier allicht toch wel, alleen niet genoeg om de intoxicatie te voorkomen. Wordt de vrouw dus straks voor de tweede maal zwanger, dan begint zij met een schildklier, die meer is, dan waarmee zij de vorige graviditeit begonnen is; komt er nu weer wat hypertrophie bij, dan zal deze gemakkelijker dan den eersten keer ver genoeg kunnen gaan.

Aan den anderen kant komt het een enkele maal voor, dat een multigravida, die voorheen steeds normale graviditeiten heeft doorgemaakt, ineens door een intoxicatie wordt overvallen. Nu kunnen wij dus veronderstellen, dat òf de schildklier door te veelvuldige hyperfuncties in een uitputtingstoestand gekomen is, òf de organen van de vrouw door de herhaalde graviditeiten meer vulnerabel geworden zijn dan voorheen. Was bijvoorbeeld de hyperthyreoïdie in de vorige graviditeiten net instaat een ergeren graad van intoxicatie te voorkomen, doch was zij niet sterk genoeg om de intoxicatie geheel te voorkomen, dan zijn bij iedere graviditeit de organen van de vrouw een weinig beschadigd. Herstelt zich dit niet voldoende, doordat de graviditeiten te snel op elkaar volgen of door een andere oorzaak, dan kunnen op een gegeven oogenblik deze beschadigingen zoo ver gekomen zijn, dat de organen hun functie niet meer geheel kunnen verrichten.

In de literatuur kan ik in het volgende steun voor dezen gedachtengang vinden:

LANGE ¹⁾ is in staat geweest experimenteel aan te toonen, dat zwangere dieren, om gezond te blijven, meer thyreoïdea noodig hebben dan niet-zwangere dieren. Verder vindt hij, dat waar albuminurie bestaat, de physiologische vergrooting van de schildklier, die tijdens de zwangerschap gevonden moet worden, meestal ontbreekt. Is echter de albuminurie veroorzaakt door een chronische nephritis, die aetiologisch niets met de zwanger-

¹⁾ (Z. f. G. u. G. 1899, blz. 34.

schap te maken heeft, dan is de vergrooting van de glandula thyreoidea normaal aanwezig.

Zoo hebben NICHOLSON¹⁾, HERRGOTT²⁾, FRUHINSHOLZ en JEANDELIZE³⁾ bij patiënten met een insufficiëntie van de schildklier en van de bijschildklieren eclampsie waargenomen. Zij beschouwen echter de bijschildklieraandoening als hoofdoorzaak. POLLAK⁴⁾ daarentegen zag een patiënte met eclampsie, die een struma cystica met exophthalmus had.

Is mijn boven gegeven opvatting juist, dan moet zij in staat zijn voor verschillende zwakke punten uit andere opvattingen een betere verklaring te geven, dan men tot nu toe meende te moeten accepteren.

Zoo wordt aangenomen, dat door de vermeerderde stofwisselingsproducten de verschillende organen zoodanig meer belast worden, dat zij bij 10 % der gravidæ het werk niet meer geheel afkunnen. Bewezen is dit echter niet. Let men er nu op, dat, als men een patiënte, die op het punt staat een intoxicatie te krijgen, schildkliertabletten doet gebruiken, zij deze intoxicatie niet krijgt, dan begrijpt men, dat de organen best het werk afkonden, maar dit alleen maar niet deden, omdat de schildklier hun niet krachtig genoeg aanzette. Zoodra de schildklier krachtiger werkt, volbrengen zij het wel. Ik wil daarom natuurlijk niet ontkennen, dat bij beter en krachtiger stofwisselingsorganen de moeder meer giften zal kunnen verdragen, zonder hierdoor intoxicatieverschijnselen te krijgen; maar ik wil er op wijzen, dat vrouwen met geheel normale stofwisselingsorganen toch geintoxiceerd kunnen raken in de graviditeit, als slechts de schildklier maar te weinig functioneert.

Bij een chronische nephritis treden reeds in de eerste maanden van de graviditeit ernstige verschijnselen van intoxicatie op. Hetgeen men verklaart, door aan te nemen, dat de stofwisselingsproducten van het kind de reeds moeilijke stofwisseling van de moeder nu reeds zoodanig verzwaren, dat de zieke nier het werk niet af kan. Vergeten wordt daarbij echter, dat door de hyperthyreoïdie, die van het begin der graviditeit af bestaat, de zieke nier vrij sterk geprikkeld wordt en dat zij, ziek zijnde, dezen prikkel niet verdraagt.

1) M. f. G. u. G. 1902.

2) L'Obstétr. 1902, blz. 219.

3) Int. congrès Rom. Z. f. G. 1902, blz. 1239.

4) Krit. exp. Studien z. Klinik der puerp. Eklampsie, Wien 1904.

Als intoxicatieverschijnselen worden aangenomen enkele eigenaardigheden, die men dikwijls bij een gravida vindt. Ik doel hier niet op verschijnselen, die gepaard gaan met een duidelijke intoxicatie maar alleen op die verschijnselen van een gravida, waarvan de oorzaak niet zeker bekend is, en die ook bij niet aantoonbare intoxicatie optreden.

In het leerboek van verloskunde van Professor VAN DER HOEVEN vind ik de volgende ziektebeelden vermeld als hun oorzaak vindende in een zeer lichte intoxicatie.

I. De misselijkheid en het braken, die in de eerste maanden van de zwangerschap kunnen optreden. Als dit werkelijk verschijnselen, gegeven door vergiftiging door de zwangerschapstoxinen, waren, dan zou het absoluut onbegrijpelijk zijn, waarom deze verschijnselen in de vierde maand weer verdwijnen, dus op een tijd, dat er meer zwangerschapsgiffen aan de moeder worden gegeven. En verder zou het ook onbegrijpelijk zijn, waarom dan in de latere maanden der graviditeit, wanneer er een ernstige graad van intoxicatie is, deze symptomen zoo weinig op den voorgrond treden.

II. De volgende hersensymptomen: verandering van karakter, van eigenaardigheden, van stemming, en eindelijk van de intensiteit van alle psychische processen. Deze hersensymptomen worden allen reeds verklaard door de veranderingen, die de interne secretie ondergaat in de zwangerschap. Ook de verhoogde prikkelbaarheid van het centrale zenuwstelsel, die door BLUMREICH is aangetoond, wordt door hyperthyreoïdie verklaard: het is immers één van de belangrijkste symptomen van hyperthyreoïdie.

Een gravida, die eclampsie gehad heeft, vertoont gewoonlijk in de volgende graviditeit geen verschijnselen van zwangerschapstoxicatie. Dit merkwaardige verschijnsel was steeds moeilijk te verklaren. Men redeneerde, dat de moederlijke organen, die zich na de graviditeit wondersnel herstellen van de door de intoxicatie ondergane veranderingen, in de volgende graviditeit beter tegen de intoxicatieproducten bestand zijn. Het oefening baart kunst zou ook hier van kracht zijn, en evenals arbeid de spieren staalt, zou meerdere functie der uitscheidingsorganen de gezond gebleven epitheliën versterken. Men verdedigt dus, dat de organen, die, daar zij door minderwaardigheid niet goed konden functioneeren, de oorzaak van de intoxicatie

werden, de organen, die door de intoxicatie bovendien nog beschadigd worden ook, zich zoodanig hiervan herstellen, dat zij krachtiger worden dan voorheen.

Dat door een matige hyperfunctie een minderwaardig orgaan tot hypertrophie en betere werking gebracht kan worden, is wel zeker, doch dat een orgaan, dat door overbelasting beschadigd wordt, na eenigen tijd rust, krachtiger dan vroeger zal worden, lijkt moeilijker te begrijpen.

Indien dit zoo was, zou een raceroeier, die door te sterke overbelasting van het hart een dilatatio cordis krijgt, het volgende jaar juist geschikt zijn om bij de wedstrijden den eersten prijs te halen. Het tegendeel is echter waar gebleken. De raceroeier, die eenmaal een dilatatio cordis gehad heeft, kan nooit meer in een wedstrijd uitkomen en mag al blij zijn, als zijn hartfunctie, na genezing van de acute insufficiëntie, weer tot zijn vroegere prestaties in staat raakt.

Toch wil ik de juistheid van de meening, dat oefening kunst baart ook voor onze eclamptica niet verwerpen, doch nu niet een oefening baart kunst van de organen, die in de eerste plaats door de intoxicatie beschadigd worden, en ook niet van de organen, waarvan het min of meer twijfelachtig is, of zij tijdens de graviditeit hypertrophieëren, doch van het orgaan, dat de functie van de stofwisselingsorganen regelt en aanzet, van de schildklier. De schildklier hypertrophieërt zeker tijdens de graviditeit. Hypertrophieërt zij niet genoeg, dan kan de intoxicatie optreden, waardoor haar eigen weefsel geenszins in de eerste plaats beschadigd wordt. Wordt de vrouw nu voor de tweede maal gravida, dan zal zij beginnen met een schildklier, die grooter is dan in het begin van de vorige graviditeit. Er behoeft dus dezen keer niet zooveel bij te komen als den vorigen keer. Als de schildklier tijdens deze tweede graviditeit nu evenveel hypertrophieërt als tijdens de eerste, zal dit nu genoeg kunnen zijn om de zwangerschapsintoxicatie te voorkomen.

Een andere moeilijkheid is, om te verklaren, waarom de eene gravida wel eclampsie krijgt en de andere niet.

Prof. VAN DER HOEVEN ¹⁾ heeft er in 1896 op gewezen, dat er zwangerschapsgiffen zijn, welke giffen hij heeft opgevat als de stofwisselingsproducten van het kind, later is men gaan zeggen van de placenta. Prof. VAN DER HOEVEN heeft er verder op ge-

1) VAN DER HOEVEN. Diss. Leiden 1896.

wezen, dat door deze stofwisselingsproducten de zwangerschaps-intoxicatie kan worden veroorzaakt, door deze stofwisselingsproducten direct of door de onvolledigheid van de stofwisseling, nu behalve de stofwisselingsproducten van de moeder ook die van het kind verwerkt moeten worden. Primair is dus een vermeerdering van arbeid, secundair de ongeschiktheid van bepaalde stofwisselingsorganen om dezen vermeerderden arbeid te volbrengen. Deze ongeschiktheid zoekt men in zwakte dezer organen, en de ééne gravida zou minder krachtige organen hebben dan de andere. Inderdaad moet dit een factor zijn, maar vraagt men dan, wat de oorzaak van deze meerdere ongeschiktheid is, dan moet men naast algemeene zwakte, of speciale zwakte van eenig orgaan, ongetwijfeld zijn aandacht geven aan den motor dezer organen, aan den invloed, die de schildklier op hen heeft. Nu is deze invloed alles overheerschend, en schiet de schildklier tekort, dan ontwikkelt zich de geheele gang van zaken, zooals Prof. VAN DER HOEVEN die aangegeven heeft.

Een tweede vraag is echter, hoe het komt, dat de schildklier niet voldoende hypertrophiëert en niet voldoende in haar functie wordt opgedreven. De vraag is moeilijk te beantwoorden. Vele onderzoekers nemen aan, dat het corpus luteum graviditatis een inwendig secreet produceert. Aan dit secreet zijn verschillende functies toegedacht, die tot werking moeten hebben, dat de graviditeit ongestoord verloopt. Als nu na 3 maanden dit corpus luteum gaat degenereeren, zou zijn werking worden overgenomen door een inwendig secreet, gevormd door b.v. de cellen van LANGHANS. Ik zou nu willen aannemen, dat bovenbedoeld secreet onder andere ook een positieve prikkelende werking op de schildklier uitoefent. Wordt er dus te weinig van dit secreet gevormd, dan zal de hyperthyreoïdie niet ver genoeg kunnen gaan. Bij een andere gravida zal de schildklier ondanks een sterk positieven prikkel door minderwaardigheid van zijn weefsel hierop niet voldoende kunnen reageeren. Aan het einde van de graviditeit verdwijnen de cellen van LANGHANS, verdwijnt dus ook dit inwendig secreet benevens de prikkel tot hyperthyreoïdie, die het geeft. Daardoor zal de schildklier minder gaan functioneeren en zooals wij in het tweede hoofdstuk gezien hebben, het bloed-ureum gaan stijgen.

Dus: de hyperthyreoïdie moet de moeder voor de intoxicatie behoeden. Gaat zij niet ver genoeg, dan hangt de intoxicatiegraad,

die hierdoor ontstaat, verder af van de hoeveelheid stofwisselingsproducten, die verwerkt moeten worden, van de hoeveelheid zwangerschapsgiften en van den toestand, waarin de verschillende organen verkeeren.

Prophylaxis en Therapie.

Daar wij de eerste oorzaak van de zwangerschapsintoxicatie dus in een te geringe hyperfunctie van de schildklier zoeken, zal de therapie moeten bestaan uit het toedienen van schildkliertabletten. Echter, doet men dit, dan blijkt, dat als de zwangerschapsintoxicatie reeds zoo ver gevorderd is, dat er albumen in de urine is aan te toonen, door toediening van schildkliertabletten geen verbetering meer is te verkrijgen. Ook weer begrijpelijk, want nu is het reeds tot beschadiging der organen gekomen, en zal dus een sterkere opwekking tot functie van de zijde van de schildklier de cellen niet zoo gemakkelijk tot sterkere functie kunnen dwingen: de zieke cellen zijn niet in staat meer te doen.

Indien de schildklierwerking bij een gravida zoo gering is, dat het ureumgehalte van het bloed $\pm$ 210 m.gr. p. L. is, zal zij hiervan in de eerste maanden geen last ondervinden. Maar langzamerhand, met het verdergaan der graviditeit, vermeerdert de hoeveelheid zwangerschapsgiften, die aan de moeder wordt afgeleverd, terwijl zij nu tevens niet voldoende worden weggevoerd, omdat de schildklier niet sterk genoeg werkt. Door de onderstelde te geringe hyperthyreoïdie wordt dus de giftigheidstoestand van het lichaam grooter dan in een normale graviditeit, en in de volgende maanden stijgt de giftigheidstoestand steeds hoger, totdat op een oogenblik een of ander orgaan er dusdanig door beschadigd wordt, dat ziekteverschijnselen hiervan het gevolg zijn. Is de intoxicatie van dien aard, dat nu de nier geschaad wordt, zoodat er albuminurie optreedt, dan doet schildklier-toediening deze albuminurie niet meer verdwijnen. Integendeel het schildkliersecret prikkelt de nier; de zieke nier zal op deze prikkeling met een soort uitputtingstoestand reageeren en de albuminurie zal sterker worden.

De zwangerschapsintoxicatie moet dus, wil men dit met schildklierextract doen, behandeld worden, vóórdat de organen vergiftigd zijn.

Om te vinden, of er intoxicatie dreigt, is het noodig, dat in de zesde of zevende maand het bloed-ureum bepaald wordt. Blijkt

dit te hoog te zijn, dan kan het nu nog door schildkliertoediening gemakkelijk normaal gemaakt en gehouden worden, doordat nu een verdergaande uitscheiding bewerkt wordt. Het gevolg hiervan is, dat het niet tot ophooping van toxische stofwisselingsstoffen kan komen.

In de praktijk zal het hiervoor noodige groote aantal ureumbepalingen, want men zal deze bepalingen bij alle gravidæ moeten doen, practische bezwaren opleveren. Onder dergelijke omstandigheden zou men zich echter kunnen beperken tot die vrouwen, bij wie een intoxicatietoestand te verwachten is, en dat zijn in de eerste plaats zij, die in de vorige graviditeit een zwangerschapsintoxicatie hebben doorgemaakt, en verder degenen, die in de eerste graviditeitsmaanden geen verschijnselen van emesis hebben gehad. Eveneens zal men het bloed-ureum bepalen, zoodra de vrouw gaat klagen over oedemen en varices of andere verschijnselen, die op beginnende intoxicatie terug te brengen zijn. De wijze, waarop de behandeling met schildkliersecret dan geleid moet worden, wil ik aan de hand van een sprekend voorbeeld toelichten.

Mej. B. wordt 10 December door haar medicus naar het ziekenhuis verwezen. Zij geeft de volgende anamnese:

Vier jaar geleden werd zij voor het eerst grvida. Toen de graviditeit ongeveer 7 maanden gevorderd was, werd zij verrast door nogal wat bloedverlies. Er bleek een gedeeltelijke loslating van de placenta te zijn. De urine bevatte $2\frac{1}{2}$ ‰ albumen. Drie weken later is patiënte toen van een gemacereerd kind bevallen.

In haar tweede graviditeit (1 jaar later) vertoonde zich eveneens de albuminurie. Dezen keer werd patiënte met zorg behandeld, doch beviel in de 8ste maand van een dood kind.

De derde graviditeit (weer 1 jaar later) verliep al niet veel beter. Nu verraste patiënte haar huismedicus, door reeds in de 6de maand, voordat de urine onderzocht was, een aanval van eclampsie te krijgen. Ook toen kwam het kind levenloos ter wereld.

Nu is patiënte voor de vierde maal grvida. Haar laatste menstruatie had zij 4 Juli.

Door het verloop van de vorige graviditeiten gewaarschuwd, heeft de huismedicus van het begin der graviditeit af de urine op albumen onderzocht, en zijn moeite is beloond. Begin December namelijk bevond hij, dat reeds (in de vijfde maand) weer eenig

eiwit in de urine was aan te toonen. Patiënte is toen eenige dagen met een absoluut melkdiët en bedrust behandeld. De albuminurie verminderde hierdoor snel en verdween na één week geheel. Daarna verwees de huisdokter patiënte naar het academisch ziekenhuis.

Patiënte wordt dus 10 December opgenomen. Zij is nu 5 maanden zwanger. Dank zij het melkdiët is er geen albumen in de urine te vinden. Verdere verschijnselen van intoxicatie waren ook niet aan te toonen. Het ureum-gehalte wordt opgenomen en blijkt ondanks het absolute melkdiët 214 m.gr. p. L. te zijn. Patiënte krijgt nu 2×100 m.gr. Tabloïd gland. thyreoïd Burroughs Wellcome.

13 Dec. blijkt het ureum-gehalte tot 151 m.gr. p. L. gedaald, en wordt patiënte toegestaan iets meer te eten. De volgende dagen wordt het diët uitgebreid en de melktoediening vermindert, zoodat patiënte den 16en Dec. hetzelfde eet en drinkt als de gezonde gravidæ.

16 Dec. is het ureumgehalte 160 m.gr. p. L. Om het ureum-gehalte nog meer te drukken, krijgt patiënte nu dagelijks een schildkliertabletje van 100 m.gr. meer, zoodat zij dus $3 \times$ daags 1 tabletje van 100 m.gr. krijgt.

23 Dec. is het ureum-gehalte 133 m.gr. p. L. Patiënte voelt zich uitstekend, eet alles, is den geheelen dag op, en wordt zelfs al wat dikker in het gezicht. In de urine is geen albumen.

7 Jan. is patiënte nog steeds even goed. Klachten heeft zij niet. Het ureum-gehalte is ondertusschen gedaald tot 114 m.gr. p. L.

20 Jan. wordt wederom het ureum-gehalte bepaald. Nu blijkt het gestegen te zijn tot 158 m.gr. p. L. Een vierde tabletje wordt dus noodzakelijk.

23 Jan. is het ureumgehalte dan weer 140 m.gr. p. L. en 1 Febr. 145 m.gr. p. L.

12 Febr. is het weer gestegen tot 175 m.gr. p. L. Van nu af aan krijgt patiënte dan ook 3 d.d. 2 tabl. van 100 m.gr. Doch 17 Febr. is het nog slechts tot 163 m.gr. per L. gedaald.

Het is dus tot nu toe, dank zij de thyreoïdeatoediening, gelukt, bij een patiënte, die eerst wegens albuminurie een absoluut melkdiët met bedrust moest houden, gedurende twee maanden de urine geheel vrij te houden van albumen, hoewel zij alles, wat zij wilde, at en dronk en geen rust hield. Het effect van onze behandeling was dus duidelijk en ook het feit, dat met het verder

gaan der graviditeit steeds meer schildkliertabletten gegeven moesten worden, in overeenstemming met wat men na de in dit proefschrift gegeven uiteenzettingen mocht verwachten. Zoover gekomen echter, heb ik — achteraf gezien — een fout begaan, een fout, die ons echter veel geleerd heeft.

Bij de aan emesis lijdende patiënten had ik waargenomen, dat ook door toediening van adrenaline het ureum-gehalte was te verlagen. Daar ik, hoewel patiënte geen één verschijnsel van schildkliervergiftiging vertoonde, toch bang was, om verder dan 600 m.gr. per dag te gaan, en het ureum-gehalte ondanks deze gift niet meer onder de 163 m.gr. p. L. te brengen was, heb ik patiënte, behalve de schildklier-tabletten 3 d.d. 5 druppels adrenaline per os gegeven. In de eerste dagen ging dit goed, doch eind Februari kreeg ik te hooren, dat de kindsbewegingen verminderden. Het ureumgehalte bleek toen opgelopen tot 195 m.gr. p. L. Dadelijk laat ik het adrenaline weg. Het ureumgehalte van het bloed daalt daarop tot 154 m.gr. p. L., doch er treedt nu een lichte albuminurie op. Deze laatste daling maakt aannemelijk, dat de voortdurende toediening van adrenaline de oorzaak was van althans een deel der verhooging van het ureumgehalte van het bloed. Door deze verhooging is echter ook de giftigheidstoestand van het lichaam opgelopen en is blijkbaar het nierweefsel een weinig geschaad. Ondertusschen worden de kindsbewegingen weer levendiger, doch de albuminurie blijft, ofschoon niet erg: het eiwitgehalte der urine blijft schommelen tusschen $\frac{1}{4}$ en $\frac{3}{4} \frac{0}{100}$ ESBACH. Ik besluit dus voorzichtig de schildklierdosis toch op te drijven. Op den 11den Maart krijgt patiënte viermaal daags twee schildkliertabletten. Hierna daalt het ureumgehalte weer, nu tot 140 m.gr. p. L., doch de albuminurie verdwijnt niet meer. We hebben nu dus den toestand gekregen, waarop ik boven doelde. De intoxicatietoestand is nu tengevolge van het adrenaline, dat ik gegeven heb, en misschien ook onder invloed van het verder gaan der graviditeit, zooveel opgelopen, dat het nierweefsel geschaad is geworden en dat prikkeling van de nierfunctie niet meer baten kan. Ga ik nu met het stijgen van de schildklierdosis door, dan vrees ik daarvan nu verergering van den toestand, tenminste kan ik hiervan geen verbetering meer verwachten. Op grond hiervan besluit ik dus over te gaan tot een absoluut melkdiëet, terwijl ik de voorgeschreven schildklierdosis onveranderd laat. Onder deze behande-

ling blijft het ureumgehalte ongeveer hetzelfde, doch de albuminurie wil niet meer geheel verdwijnen. Daar patiënte ondertussen acht maanden grvida is en het kind dus levensvatbaar, besluit ik 21 Maart den partus op te wekken. Ik moet n.l. door dit ziekteverloop aannemen, dat de moederlijke organen zeer vulnerabel zijn, en durf dus uit vrees voor vergiftiging van het kind niet langer de zwangerschap te laten voortduren. Patiënte bevalt van een levend kind van 1850 Gr. Het kind is lichter, dan verwacht werd, maar het blijkt uitstekend levensvatbaar, drinkt goed en stijgt snel in gewicht, zoodat het begin Mei 3 Kilo weegt.

Na de bevalling laat ik verder de schildklier-tabletten geheel weg. De albuminurie is reeds den vierden dag na den partus geheel verdwenen, terwijl het diëet al gauw geheel normaal kan zijn. Uit voorzichtigheid heeft patiënte alleen 10 dagen geen vleesch gebruikt.

Een maand na de bevalling is het ureumgehalte 288 m.gr. p. L., dus voor een vrouw, die niet zwanger is, geheel normaal.

Uit het beschreven ziekteverloop van deze graviditeit van onze patiënte is dus af te leiden, dat bij haar niet alleen de thyreoïdea te weinig werk verrichtte, doch ook, dat haar organen en speciaal de nier buitengewoon vulnerabel waren.

Nu wij dit weten, wordt duidelijk, waarom zij in de vorige graviditeiten reeds zoo vroeg verschijnselen van zwangerschapsintoxicatie vertoond heeft, en in deze graviditeit ondanks het nu veel lagere ureumgehalte toch een zeer lichten graad van intoxicatie in de laatste weken vertoonde.

Had ik echter den 17en Februari inplaats van de adrenaline een weinig meer schildklier durven geven, dan zou misschien de albuminurie toen nog achterwege gebleven zijn, misschien tijdelijk, misschien gedurende den geheelen verderen duur der zwangerschap, en had ik het normale einde van de zwangerschap kunnen wachten, of althans het afbreken der graviditeit nog wat langer kunnen uitstellen. Maar hoe dit ook zij: de uitstekende werking van de schildkliertabletten is buiten quaestie gebleken. Verder heeft dit geval en hebben nog enkele andere, die ik waarnam, ons geleerd, dat, als men een patiënte onder behandeling krijgt, die reeds een albuminurie heeft, het schildkliersecreet alleen dan nog mag worden gegeven, als door het melkdiëet de albuminurie *geheel* of ongeveer volkomen *verdwenen* is.

Zelfs een kleine hoeveelheid thyreoïd, gegeven aan een patiënte met een albuminurie van meer dan 1 0/00, gaf steeds een verergering van de albuminurie. Weglating van deze tabletten doet dan het eiwitgehalte van de urine weer dalen.

Ook van enkele andere zijden wordt er op gewezen, dat schildkliertoeoiening een beginnende zwangerschap-intoxicatie kan genezen.

Zoo zien SCOTT ¹⁾ en BORCZI ²⁾ de toxische oedemen door toediening van schildkliertabletten verdwijnen. BORCZI gebruikt het schildklierextract om eclampsie te voorkomen. Hij geeft 0.5—1 Gr. versche schildklier per dag en SCOTT ziet na schildkliertoeoiening een bestaande albuminurie verminderen. Hij geeft echter 1—2 Gr. versche schildklier per dag. Ook LOBENSTINE, JEANDELIZE en FRUHINSHOLZ zien gunstige werking van het schildkliersecret.

Als deze onderzoekers na toediening van de aangegeven groote doses inderdaad gunstige resultaten verkregen hebben, in gevallen, waarin de intoxicaties reeds hoogere graden bereikt hebben, zou dat niet in overeenstemming zijn met de uiteenzetting, zooals ik ze gaf, tenzij men mag aannemen, dat de zieke organen zich door hooge doses toch nog voldoende laten aansporen tot een laatste krachtsinspanning. Van deze krachtsinspanning zou dan een momenteele ontgiftiging van het organisme het gevolg zijn, en hierdoor zouden de zieke organen dan weer op hun verhaal kunnen komen, genezen en daarna weer beter functioneeren. Verdere proefnemingen in deze richting, die ik binnenkort hoop te kunnen nemen, zullen moeten uitwijzen, of hierop inderdaad gerekend mag worden, en of het feit, dat ik dit verschijnsel niet waarnam, alleen daarop berust, dat ik de te geven doses nog niet zoo hoog durfde op te voeren.

1) Endocrine Survy 1925, No. 7.

2) Zentr.bl. f. G. 1929, No. 4, blz. 209.

HOOFDSTUK V

ABORTUS EN PARTUS PRAEMATURUS

Zeer dikwijls komt het ei ter wereld, voordat de graviditeit negen maanden geduurd heeft. Vele momenten blijken hierop van invloed te zijn. Als zoodanig worden genoemd: een stoornis in de ontwikkeling van de chorionvlokken of in die van het embryo, stofwisselingsziekten, infectieziekten en vele andere pathologische toestanden in het moederlijke lichaam, die het ei zoodanig schaden, dat een abortus hiervan het gevolg is.

Sommige moeders echter zien elke graviditeit voortijdig eindigen. Nu is dus de oorzaak van de te vroegtijdige afbreking der zwangerschap in het moederlijke organisme blijvend aanwezig, en als zoodanig wordt nu opgegeven: hartgebrek, nephritis, tuberculose, alcoholisme, chronische loodvergiftiging, groote cervikaalscheur en syphilis.

LEHMAN ¹⁾ zoekt daarnaast de oorzaak in een stoornis in de interne secretie, en ik meen, dat dit inderdaad een factor van groote beteekenis is.

Ook Prof. VAN DER HOEVEN geeft in den laatsten druk van zijn leerboek „de pathologie van de baring” aan, dat een interne secretiestoornis hier van invloed kan zijn. Speciaal noemt hij de hypothyreoïdie. Deze hypothyreoïdie herkent men aan den langzamen pols der vrouw, een zekere traagheid, droge huid, obstipatie, een gevoel van koude en neiging tot galsteenvorming.

Voor het normale verloop van de graviditeit is een overheersching van den parasymphathicus tegenover den sympathicus noodzakelijk: men vindt namelijk in de zwangerschap een verslappen van de spier en een verwijding van de vaten van den uterus. Daar nu prikkeling van den parasymphathicus zoowel een verslapping van de uterus-spier als een verwijding van de vaten

1) A. f. G. Bd. 101, blz. 205.

geeft, terwijl sympathicusprikkeling een contractie veroorzaakt van spier en vaten der baarmoeder, zal de bloedverzorging in den uterus des te overvloediger zijn naar mate de prikkelingstoestand van den parasympathicus ten opzichte van den sympathicus ten gunste van dien van den parasympathicus overheerscht. Is dit verschil in prikkelingstoestand gering, dan wordt de zich in den uterus ontwikkelende vrucht slecht gevoed. Direct zal een stoornis in de ontwikkeling of een achterblijven in groei van de vrucht hiervan het gevolg kunnen zijn. Maar verder zal een dusdanig klein verschil in prikkelingstoestand tot gevolg hebben, dat alle momenten, waardoor de sympathicus geprikkeld wordt, nu veel gemakkelijker dan anders een overheersching van den sympathicus zullen veroorzaken, en dan wordt de toestand in den uterus zoo, dat contracties optreden en de zwangerschap wordt afgebroken, of dat het ei door onvoldoende voeding afsterft.

De vraag is nu, of door de hierboven besproken veranderingen in de interne secretie, die men tijdens de zwangerschap vindt, met name door onvoldoende thyreoïdie, een overheersching van den parasympathicus tegenover den sympathicus kan ontstaan.

Deze vraag meen ik bevestigend te moeten beantwoorden. Ofschoon ik mij ten volle bewust ben, mij daarbij op zeer glibberig terrein te begeven, dwingen mij toch eenige practische waarnemingen, hier aan te geven, op welke wijze een overheersching van den parasympathicus tengevolge van veranderingen in de interne secretie theoretisch denkbaar is.

Wij gaan uit van de vraag, of het schildkliersecreet den sympathicus of den vagus prikkelt.

FALTA ¹⁾, BAUER ²⁾ en BORCHARDT ³⁾ nemen allen aan, dat thyroxine zoowel den parasympathicus als den sympathicus prikkelt en in geen enkele publicatie wordt verdedigd, dat thyroxine slechts één van beide zenuwen zou prikkelen.

Zoo ook vinden KRAUS en FRIEDENTHAL ⁴⁾, dat er na inspuiting van schildklierextract en adrenaline tegelijk een „Actionspulse” optreedt, welks ontstaan v. CYON ⁵⁾ toeschrijft aan een gelijktijdige prikkeling van den vagus en den sympathicus.

1) Handbuch der innere medicin. Die Erkrankungen der Schilddrüse.

2) Innere Secretion. Verlag v. J. Springer 1927.

3) Klinische Konstitutionslehre 1924.

4) Berl. Klin. Wochenschr. 1908, blz. 1709.

5) Pflügers Arch. f. ges. physiol. Bd. 70, blz. 511.

v. CYON heeft aangetoond, dat intraveneuze injecties van schildklierextract een verhoogde prikkelbaarheid van den vagus veroorzaken.

Ditzelfde vindt ook OSWALD bij inspuitingen van jodthyreo-globulin, terwijl hij tevens er op wijst, dat door deze injecties het adrenaline een verhoogde werkzaamheid blijkt te krijgen.

Dit laatste, dat het schildklierextract de werkzaamheid van het adrenaline verhoogt, wordt door een groot aantal andere onderzoekers eveneens aangetoond: ASCHER en FLACK, ZWAARDEMAKER ¹⁾, EIGER ²⁾, KRAUS en FRIEDENTHAL ³⁾.

Op grond van dit alles mag dus aangenomen worden, dat hyperthyreoïdie zoowel de prikkelbaarheid van den parasympathicus als die van den sympathicus verhoogt, terwijl tevens ook bewezen is, dat deze verhoogde prikkelbaarheid van den sympathicus gegeven wordt, doordat schildklierextract de werking van het adrenaline vergroot.

Indien dus onder bepaalde omstandigheden de hyperthyreoïdie gepaard gaat met een verminderde werking van het merg van de bijnier, dan kan de parasympathicus sterker geprikkeld worden dan de sympathicus.

Dat hyperthyreoïdie speciaal in de graviditeit gepaard gaat met een verminderde werking van het adrenalinestelsel zagen wij in het voorafgaande. Immers daar zette ik uiteen, waarom ik, zoowel als andere onderzoekers, in de zwangerschap een verminderde werking van het adrenalinestelsel, dus van het merg van de bijnier of het chromaffine stelsel, aanneem. Ook OLIVER, SCHÄFER en PILCZ wijzen erop, dat door schildklier-toediening werkelijk het merg van de bijnier in zijn werking geremd kan worden.

OLIVER en SCHÄFER ⁴⁾ vinden, dat intraveneuze toediening van schildklierextract bloeddruk daling en polsverlangzaming geeft. Terwijl PILCZ bij zeer groote doses schildklier per os gegeven den bloeddruk beduidend ziet dalen. Daar nu het thyroxine zoowel de parasympathicus prikkelt, als het adrenaline, dat vooral een sympathicusprikkeling geeft, werkzamer maakt, is deze bloeddruk daling alleen te verklaren door een sterke remming van het chromaffine stelsel aan te nemen.

1) ZWAARDEMAKER. Leerboek der algemeene physiologie.

2) EIGER. Zeitschr. f. Biol. Bd. 67, blz. 253.

3) KRAUS en FRIEDENTHAL. Berl. klin. Wochenschr. 1908, blz. 38.

4) Journ. of gen. physiol. Tom 18, pag. 231.

Dat ook bij morbus Basedow het merg van de bijnier dikwijls hypofunctioneert, vinden zoowel BREITNER ¹⁾, als BAUER en BORCHARDT. Zij allen kunnen in zeer vele gevallen van morbus Basedow een hypoplasie van het merg van de bijnier aantoonen.

Zooals ik hierboven heb aangegeven, nemen ook voor de zwangerschap sommige onderzoekers een hypoplasie of uitputtings-toestand van het chromaffine systeem aan.

Het is dus in geen geval onwaarschijnlijk, dat door de hyperthyreoïdie in de graviditeit de parasymphathicus sterker dan de sympathicus geprikkeld wordt. Is dit niet het geval, dan zullen in den uteruswand de vaten vernauwd worden en de spier in contractie komen. Hierdoor zal het ei niet voldoende gevoed en zal het uitgedreven worden.

Is deze redeneering juist, dat dus door een te geringe hyperthyreoïdie een abortus kan ontstaan, dan moet in een dergelijk geval het ureumgehalte van het bloed hooger zijn, dan het in de graviditeit behoort te zijn. Verder moet ik door schildkliertoevoer een te voren bestaande gecontraheerde uterusspier zien verslappen en een dreigenden abortus kunnen tegenhouden. Inderdaad meen ik bij dreigenden abortus zoowel het verhoogde ureumgehalte als, na toediening van thyreoïdeaeextract, het verslappen van de uterusspier, te hebben kunnen aantonen, en meen ik daarmee een aanwijzing gegeven te hebben voor de mogelijkheid van de opgestelde opvatting.

Bij dreigenden abortus vind ik de volgende ureumwaarden:

257	m.gr.	p.	L.	ureum
200	"	"	"	"
217	"	"	"	"
187	"	"	"	"

Bij de eerste twee deze patiënten is het mij gelukt den abortus door thyreoïdea-toediening te coupeeren.

Bij twee patiënten met habitueelen abortus vond ik tijdens de graviditeit de volgende ureum-waarden van het bloed:

214	m.gr.	p.	L.	ureum
364	"	"	"	"

Eénmaal heb ik kunnen constateeren, dat door thyreoïdea-

1) Die Erkrankungen der Schilddrüse. Verlag v. J. Springer 1928.

extract toe te dienen de uterus-spier tot verslapping te brengen was.

Mej. L. (gev. 128) heeft eerst drie keer een gewone normale zwangerschap doorgemaakt. Daarna heeft zij echter tweemaal achter elkaar een abortus gekregen. Nu is zij voor de zesde maal zwanger. De laatste menstruatie had zij 10 December, 13 Maart zie ik haar. Ik onderzoek haar en vind een zeer sterk gespannen uterus gravidus van ongeveer drie maanden. Het bloed-ureum is 364 m.gr. p. L., dus werkelijk veel te hoog. Ik schrijf haar voor, tweemaal daags 100 m.gr. schildklierextract te gebruiken. Eén week later is er nog slechts 141 m.gr. ureum per liter in het bloed aan te toonen. Nog één week hierna vind ik bij onderzoek den uterus duidelijk veel slapper en weeker geworden. Daarna is zij niet meer bij mij terug geweest. Eenige keeren heb ik haar aangeschreven, echter zonder succes. Ik kan daardoor tot mijn spijt niet den afloop van dit geval mededeelen.

Prophylaxis en therapie.

Uit het vorenstaande volgt, dat het mogelijk moet zijn van de gravidæ, die steeds hun zwangerschap voortijdig zien eindigen, enkele langs therapeutischen weg zoodanig te helpen, dat zij een voldragen kind ter wereld brengen.

Allereerst moet natuurlijk de oorzaak voor dezen habitueelen abortus vastgesteld worden. Blijkt de patiënte bij onderzoek geheel gezond, dat wil zeggen, blijkt noch van nephritis, noch van hartgebrek, noch van een der andere straks aangegeven ziekten iets, en heeft zij geen gynaecologische afwijkingen, dan kan men overwegen, of een te geringe hyperthyreoïdie in het spel kan zijn, en moet het ureum-gehalte van het bloed bepaald worden. Is dit dan duidelijk te hoog, dan kan een dergelijke patiënte met groote kans op succes behandeld worden met schildklierextract. Het principe van deze behandeling is geheel hetzelfde, als ik in het vorige hoofdstuk heb aangegeven ter voorkoming van de zwangerschapsintoxicatie. Alleen zullen hier in het algemeen grootere doses gegeven moeten worden.

Vier patiënten heb ik op deze wijze behandeld. Twee hiervan hebben zich halverwege de behandeling door wegblijven aan mijn observatie onttrokken. Eén ervan zag ik later terug: zij

had een abortus gehad. Ik kom op dit geval straks nader terug.

De andere twee zijn met volledig succes behandeld.

Het ziekteverloop komt van beide patiënten in principe geheel op hetzelfde neer; bij de ééne heb ik alleen veel grotere doses schildklierextract moeten voorschrijven dan bij de andere.

Ik laat hier een beschrijving van het moeilijkste geval volgen.

Mej. G. (geval 13) is voor de tweede maal gravida. Haar eerste graviditeit eindigde na twee maanden reeds in een abortus. Nu is zij ruim vier maanden zwanger en begint zij wederom te vloeien. Bij het algemeen onderzoek zijn geen afwijkingen te vinden. Patiënte is een magere, bleek uitziende, doch overigens gezonde vrouw. De uterus wordt nogal gecontraheerd gevonden.

Het ureumgehalte van het bloed bedraagt 16 Dec. 257 m.gr. p. L.

Ik schrijf haar 200 m.gr. schildklier-extract voor.

20 December is het ureum-gehalte 212 m.gr. p. L. Ik schrijf dus een derde tabletje voor, maar niettegenstaande dit vind ik 27 December, dat er zich 255 m.gr. ureum in het bloed bevindt. Nu stijg ik dus verder snel met de schildklier-toediening, zoodat patiënte vanaf 3 Januari 800 m.gr. schildklier-extract per dag gebruikt. Het bloedureum daalt nu tot 168 m.gr. p. L.

Daar de polsfrequentie nu echter naar boven gaat, verminder ik 7 Februari de dagelijksche dosis met 200 m.gr. Het bloed-ureum stijgt dadelijk tot 231 m.gr. p. L. Patiënte blijft echter een tachycardie hebben, is ook wat misselijk en braakt af en toe.

Ik geef haar daarvoor behalve de 600 m.gr. schildklier nu 15 druppels adrenaline. Ik laat haar echter beloven bij het minste pijntje in den buik direct op de polikliniek terug te komen.

21 Februari komt zij terug, de misselijkheid en de tachycardie zijn verdwenen, het bloed-ureum is gedaald tot 158 m.gr. p. L.

Daar ik nog verdere daling hoop te bereiken, laat ik met het adrenaline (15 druppels per dag) doorgaan. Maar nu schieten wij het doel voorbij. Den derden Maart is het bloed-ureum weer tot 192 m.gr. p. L. gestegen. Geleerd door een in een vorig hoofdstuk beschreven geval laat ik nu het adrenaline weg. Het resultaat hiervan is gunstig; 21 Maart is er nog slechts 142 m.gr. ureum per liter bloed aan te toonen. Patiënte neemt nu 600 m.gr. schildklier per dag. De rest van de graviditeit verloopt zonder verdere verrassingen. In de urine is nooit eiwit aan te toonen. 4 April gaat het ureumgehalte weer stijgen tot 190 m.gr. p. L.,

zoodat ik verplicht ben de schildklierdosis weer tot 800 m.gr. te vermeerderen.

14 April vind ik een ureumwaarde van 215 m.gr. p. L. Nu geef ik echter niet nog meer thyreoïdea-extract. Immers patiënte is nu over twee weken uitgerekend en in deze laatste weken stijgt altijd het ureumgehalte van het bloed. Ik wacht nu dus rustig den partus af. 30 April bevalt patiënte spontaan van een zoon van 3.360 Kilogram.

De andere patiënte bracht het ook tot het einde der graviditeit, en beviel van een levend kind van 3.500 K.G.

Dat bij niet goede en zorgvuldige behandeling het braken, dat na schildkliertoediening ontstaat, ook door een abortus kan gevolgd worden, heb ik bij één van de twee patiënten, die zich ontijdig aan mijn behandeling onttrokken, kunnen constateeren.

Mej. H. (geval 92) is voor de derde maal gravida. De vorige graviditeiten eindigden beide na vier tot vijf maanden geduurd te hebben in een abortus. Bij deze graviditeiten is zij nooit misselijk geweest.

Nu is zij twee maanden zwanger, het ureumgehalte van het bloed is 214 m.gr. p.L.; 400 m.gr. schildklier geeft een verlaging tot 166 m.gr. ureum per Liter. Vermeerdering van de dagelijksche dosis schildklier tot 600 m.gr. laat haar na eenigen tijd misselijk worden. Zij komt nu echter niet meer bij mij, maar neemt wel de 600 m.gr. schildklier. Het braken wordt nu, zooals ik later hoorde, steeds erger, totdat zij na twee weken haast niets meer kan inhouden. Dan houdt zij op met het innemen der schildkliertabletten, waardoor de misselijkheid afneemt. Maar nu is het al te laat, en het ei wordt uitgestooten. Was deze patiënte onder geregelde observatie gebleven, dan zou zij onder handhaving van de 600 m.gr. schildkliertabletten eenige druppels hydrochloras adrenalini gekregen hebben. De misselijkheid zou dan verdwenen zijn en de graviditeit had naar alle waarschijnlijkheid een ongestoord verloop gehad.

Ter voorkoming van een habitueelen abortus of partus praematurus, in daartoe geschikte gevallen, moet dus de behandeling als volgt worden ingericht:

I. Door toediening van schildklier-extract moet het ureumgehalte van het bloed verlaagd worden tot onder de 150 m.gr. p.L.

II. Bij optreden van misselijkheid en braken tijdens de behandeling moet onder handhaving van de dagelijksche schild-

klierdosis met zoo weinig mogelijk adrenaline, per os gegeven, de misselijkheid verdreven worden.

III. Hoe vroeger in de graviditeit met de behandeling begonnen wordt, des te grooter is de kans op succes.

Wordt te laat met de behandeling begonnen, dan kan het ei reeds dusdanig in zijn ontwikkeling geschaad zijn, dat de nu pas begonnen behandeling geen succes meer kan hebben.

SAMENVATTING

In de graviditeit is het ureumgehalte van het bloed sterk verlaagd. Deze verlaging wordt door de in de graviditeit bestaande hyperthyreoïdie gegeven, en wel doordat schildkliersecreet de nier dusdanig prikkelt, dat het ureum verder wordt uitgescheiden.

Door schildkliertoediening kan het ureumgehalte van het bloed verlaagd worden.

In de laatste weken van de zwangerschap stijgt het ureumgehalte weer tot normale waarden, welke stijging in het puerperium verder gaat, zoodat nu het ureumgehalte betrekkelijk hoog, namelijk aan de bovengrens van het normale, komt. Indien de graviditeit langer dan 40 weken duurt, begint het ureumgehalte van het bloed toch ongeveer in de 38—40ste week van de zwangerschap te stijgen.

De emesis en de zwangerschaps-intoxicatie zijn aetiologisch geheel verschillende ziektebeelden, terwijl de eerste door een sterke hyperfunctie van de schildklier wordt bevorderd, zien wij de tweede optreden, wanneer de hyperthyreoïdie niet sterk genoeg ontwikkeld is.

Indien men een aan emesis lijdende gravida drie maal daags 1—3 druppels hydrochloras adrenaline $\frac{1}{1000}$ geeft, geneest de emesis. Het in te groote hoeveelheid of te langdurig toedienen van adrenaline per os kan de graviditeit echter schaden. Dat het adrenaline per os gegeven in het lichaam wordt opgenomen en een algemeene werking op het organisme kan uitoefenen, is met vele bewijzen aangetoond.

De zwangerschaps-intoxicatie vindt zijn oorzaak in een te geringe hyperthyreoïdie. Daardoor wordt het lichaam minder dan normaal ontgiftigd en kunnen de zwangerschapsgiften, die nu in grootere hoeveelheid in het bloed circuleeren, de verschillende organen beschadigen. Het ureumgehalte is dan ook zoowel als voorbode van intoxicatie als bij een manifeste intoxicatie hooger dan het in de graviditeit behoort te zijn.

Indien dus tijdens een graviditeit het ureumgehalte van het bloed hooger is dan 180 m.gr. p. L., moet ter voorkoming van de zwangerschaps-intoxicatie door schildkliertoeiening de nier dusdanig geprikkeld worden, dat het ureumgehalte van het bloed daalt tot onder de 150 m.gr. p. L. Zoolang het nierweefsel nog niet geschaad is, kan iedere zwangerschaps-intoxicatie door schildkliertoeiening genezen of voorkomen worden.

De habitueele abortus en partus praematurus kunnen hun oorzaak vinden in een te geringe hyperthyreoïdie. Ook nu kan (als dit het geval is) bij tijdige toediening van voldoende hoeveelheden schildkliertabletten de abortus of partus praematurus voorkomen worden.

O n d e r s c h r i f t : Hiermee ben ik aan het einde gekomen. Ik ben mij bewust, niet meer dan een richting gegeven te hebben, waarin verder gezocht zal moeten worden, en het is mijn bedoeling dan ook met het begonnen onderzoek door te gaan. Noodig zal zijn ieder onderdeel aan een grooter materiaal te toetsen, en de nieuwe feiten, die zich daarbij zullen voordoen, en de conclusies, waartoe een dergelijk voortgezet onderzoek zal leiden, te overwegen. Deze studies zullen echter zeer veel tijd vragen, en het leek daarom gewenscht de grondgedachte nu alvast in het licht te geven, om later hierop voort te bouwen.
